

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



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

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№4/2018

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

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

Редакционная коллегия:

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

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

Редакционный совет:

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

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



SCIENTIFIC-PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

INSTITUTION OF MINISTRY
OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS

№4/2018

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

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

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



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

Editorial board:

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

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

Editor-in-Chief
ABAYEV YU. K.

Executive Secretary
FEDOTOVA L. A.

Editorial council:

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

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

Дорогие коллеги!

Первый санитарный автомобиль в Минске появился в апреле 1911 г., раньше чем в Санкт-Петербурге и Москве. За год сделано 18 выездов. Стремительное развитие служба скорой медицинской помощи (СМП) получила в середине XX века, что позволило улучшить диагностику и уменьшить смертность, прежде всего при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Однако сейчас наблюдается деформация работы СМП: взяв на себя часть функций первичного звена медицинской помощи, она выполняет далеко не всегда свойственные ей задачи.

Необоснованные вызовы (около 30%) компенсируют недостаточную профилактическую направленность работы, неуклоптованность поликлиник кадрами, отсутствие преемственности со СМП и незаинтересованность участковых медиков в конечных результатах своего труда. «Скорую» вызывают чтобы «провериться», без очереди попасть в стационар, сделать «привычный укол», ЭКГ, измерить АД, полечить ссадину, устранить синдром алкогольного похмелья, решить бытовые и социальные проблемы.

Отсутствие критериев вызова, доступность и недостаточное понимание назначения СМП обуславливают вызывающе-потребительское отношение населения к этой службе.

Почему во время работы поликлиник нужно выезжать к пациентам с головной болью, высокой температурой, радикулитом, хроническими заболеваниями, незначительным повышением АД? Почему «скорая» превратилась в «обслужу на колесах», с которой можно не здороваться, не прощаться, которую можно не благодарить? К службе «103» все относятся с почтением, а медиков СМП порой не считают не только за врачей, но и за людей. Жалобы пишут по любому поводу в разные инстанции, где в два счета найдут виновных и подтвердят, что пациент всегда прав. Врачи и фельдшера, встречаясь с откровенным хамством, а то и с угрозами, наученные горьким опытом, не моют руки на выезде, меньше спрашивают и больше молчат — работа в условиях постоянного выгорания не всегда к этому располагает. Общий недуг многих пациентов «скорой» — сердечная недостаточность, не в медицинском, а в нравственном смысле.

«Скорая» — это кадры, транспорт и связь. Кадровый вопрос — самый острый. Врач СМП — профессия уникальная, в отличие от коллег из больниц и поликлиник, всегда «один и без оружия», главное оснащение — ГПУ (глаз—пальпация—ухо) и разбираться должен во всех областях медицины. Многие доктора из стационаров и суток не продержались бы на линии. У молодых врачей, которые приходят на «скорую», романтика ночных дорог, маяков и сирен быстро проходит. Остается самая тяжелая в медицине, недостаточно оплачиваемая работа, которая, наряду со специальностью шахтера и металлурга, относится к разряду «особо тяжелый физический труд» (хирурги отнесены к труду средней тяжести). Многие, хлебнув лиха, уходят. Остаются фанаты своей профессии, плохих врачей среди них не бывает.

Приходит время исчезновения особой категории медиков — поколения «советских» врачей. Они сдают свои позиции и делают это с болью в душе за своих сограждан. Вот что в «Фейсбуке» написал «советский» врач СМП: «Вы не сберегли поколение хороших врачей, люди. Вам его подарило время, как компенсацию за ошибки социалистического прошлого, одно из немногих ценного, что вы могли иметь даром. Вы сгноили этот подарок — жалобами, кляузными, оскорблениями, недовольством, молчанием, равнодушием, ненавистью к тем, кто из последних сил, за нищенскую зарплату, имея огромные обязанности и не имея никаких прав, пытался бороться за ваше здоровье. А теперь это поколение, воспитанное в духе альтруизма, гуманизма и бессеребренничества благополучно вымерло. Остались лишь крохи. Новые врачи уже не будут такими — они растут в другой эпохе... И, как дети своей эпохи, они не смогут вести себя как то, уходящее во тьму поколение, которое вы добиваете. Вы молчали, когда врачи жили на нищенскую зарплату. Вы хором осуждали, когда врач, спасший тысячу, не спасал одного. Вы доносили, когда врач, дошедший до нервного срыва, ругал вас за необоснованный вызов. Вы не обращали внимания, что люди, спасающие ваши жизни, живут без социальных льгот, без привилегий, без достойного уважения к своему труду. Вы предали врачей, люди. Куда уходят врачи? Подальше от вас, верьте слову. Умирая в нищете, от инфарктов, инсультов и онкологии, забытые всеми спасенными и исцеленными, они уходят в лучший мир, где не будет таких, как вы».

Прошло более 100 лет после появления на улицах Минска санитарного автомобиля, какое будущее у службы скорой медицинской помощи?

С уважением,
профессор

Ю. К. Абаев

Клиническая медицина

Можейко Л. Ф., Тихонович Е. В. Состояние фетоплацентарной системы у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей и малого таза 5

Юркевич И. В., Анисько Л. А., Соловей Н. В., Карпов И. А. Фукоза сыворотки крови как прогностический показатель прогрессирующего фиброза печени и потенциальный маркер гепатоцеллюлярной карциномы при хронической ВГС-инфекции 10

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Счесленок Е. П., Фомина Е. Г., Семижон П. А., Григорьева Е. Е., Школина Т. В., Владыко А. С., Дзагурова Т. К., Ишмухаметов А. А., Ткаченко Е. А. Получение и характеристика рекомбинантных полипептидов, представляющих антигензначимые участки нуклеокапсидных белков хантавирусов 16

Вязьмин А. М., Соколов А. Ю., Щавелева М. В., Шваб Л. В., Новицкая С. Ф. Оптимизация стационарной помощи с учетом европейского опыта 22

Оригинальные исследования

Воробей А. В., Вижинис Е. И., Камышников В. С., Юрага Т. М. Выбор модели острого некротизирующего панкреатита у крыс 28

Лекции и обзоры

Шалькевич Л. В., Кудлач А. И. Окскарбазепин в лечении эпилепсии: эффективность и безопасность применения у детей 33

Демешко П. Д., Зверева Е. Л., Мычко Д. Д. Радиационно-индуцированное поражение сердца после лучевой терапии рака молочной железы 40

История медицины

Сорока Н. Ф., Сinyaченко О. В. Страницы истории белорусской ревматологии 47

Обмен опытом

Суджаева О. А., Суджаева С. Г., Губич Т. С., Казаева Н. А., Корнелюк О. М. Особенности проведения нагрузочных тестов у пациентов с пороками клапанов сердца 53

Мавричев С. А. Прогностическая значимость степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли при раке эндометрия промежуточного риска 62

Дечко М. В. Основные подтипы рака молочной железы: сравнительный анализ пятилетних результатов терапии 70

Сокровища медицинской мысли

Боткинский клиницизм и современный техницизм 74

Боткин С. П. Общие основы клинической медицины 75

Clinical Medicine

Mozheiko L. F., Tikhonovich E. V. Fetoplacental blood circulation in pregnant women suffering from chronic venous disease

Yurkevich I. V., Anisko L. A., Solovey N. V., Karpov I. A. Blood serum fucose as predictive factor of progressing liver fibrosis and potential marker of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HCV infection

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Scheslenok E. P., Fomina E. G., Semizhon P. A., Grigorieva E. E., Shkolina T. V., Vladyko A. S., Dzagurova T. K., Ishmukhametov A. A., Tkachenko E. A. Preparation and description of recombinant polypeptides representing antigenically active regions of hantavirus nucleocapsid proteins

Vyazmin A. M., Sokolov A. Yu., Schaveleva M. V., Shvab L. V., Novitskaya S. F. Optimizing inpatient medical care taking into account European experience

Original Investigations

Vorobei A. V., Vighinis E. I., Kamyshnikov V. S., Yuraga T. M. Choice of model of acute necrotizing pancreatitis in rats

Lectures and Reviews

Shalkevich L. V., Kudlach A. I. Oxcarbazepine in managing epilepsy: effectiveness and safety for children

Demeshko P. D., Zvereva E. L., Mychko D. D. Radiation-related cardiac damage of breast cancer radiotherapy

History of Medicine

Soroka N. F., Sinyachenko O. V. Chapter of Belarussian rheumatology history

Sharing Experience

Sudzhayeva O. A., Sudzhayeva S. G., Gubich T. S., Kazayeva N. A., Kornelyuk O. M. Specific features of carrying out stress tests at patients with valvular heart diseases

Mavrichev S. A. Prognostic significance of tumor and depth of its invasion into myometrium differentiation degree in endometrial cancer of intermediate risk

Dechko M. V. Intrinsic subtypes of breast cancer: comparative analysis of therapy five-year results

Treasury of Medical Thoughts

Botkin's clinicism and modern technicalism

Botkin S. P. General principles of clinical medicine



Л. Ф. МОЖЕЙКО, Е. В. ТИХОНОВИЧ

СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНЫМ РАСШИРЕНИЕМ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И МАЛОГО ТАЗА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучение состояния фетоплацентарной системы у беременных с варикозной болезнью (ВБ) вен нижних конечностей и плацентарной недостаточностью.

Материал и методы. Основную группу составили 52 беременные с выявленной ВБ различной локализации, в контрольную группу вошла 21 пациентка без данной патологии.

Результаты. ВБ при беременности осложняет гестационный период: наблюдается увеличение частоты угрозы прерывания беременности и преждевременных родов (69,6% случаев в подгруппе женщин с тазовым варикозом против 42,8% — в контрольной группе), преэклампсии (33,3% женщин с варикозом тазовых вен против 17,3% обследованных с телеангиэктазиями и ретикулярными венами). Отмечается зависимость осложнений гестации от степени тяжести варикозного расширения вен малого таза и нижних конечностей. В подгруппе беременных с телеангиэктазиями компенсированная форма плацентарной недостаточности выявлена в 69,6% случаев, субкомпенсированная — в 30,4%, при варикозе вен нижних конечностей — в 58,8 и 41,2% случаев соответственно. При ВБ у беременных достоверно повышается индекс резистентности маточной артерии в 36—37 нед у 28,8% беременных основной группы и у 23,8% контрольной ($p=0,0001$). Второй и третий триместры беременности у пациенток основной группы характеризовались умеренным увеличением просвета маточных сосудов. Максимальный поперечный размер сечения сосудистого пучка составил $4,7 \pm 0,03$ см, что в 1,7 раза больше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Заключение. Гемодинамическая система мать—плацента—плод находится в неразрывной связи с периодами развития фетоплацентарного комплекса, что позволяет выделять женщин групп риска по развитию перинатальных гипоксических повреждений, в особенности среди пациенток с ВБ. Допплерометрическое исследование венозного кровотока сосудов малого таза при осложненном течении беременности на фоне варикозного расширения вен малого таза позволяет выявить изменения венозной гемодинамики со II и III триместров беременности.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен нижних конечностей, варикозная болезнь вен таза, беременность, система мать—плацента—плод.

Objective. To investigate the placental blood circulation in the maternal-placental blood system and in the fetoplacental system in women with chronic venous insufficiency.

Materials and methods. We assessed parameters of Doppler velocimetry of umbilical and uterine arteries in a group of women with chronic venous disease ($n=52$). Healthy pregnant women made the control group ($n=21$).

Results. Chronic venous insufficiency is used to complicate the gestational period course due to threatening miscarriage and a premature childbirth (69.6 among women suffering from chronic venous disease vs. 42.8% in the control group), pre-eclampsia (33.3% and 17.3%, respectively). The severity of placental insufficiency was found to increase with the chronic venous disease severity. The placental insufficiency compensated form was identified in 69.6% of women with telangiectasia and the sub-compensated one in 30.4% of patients; in case of chronic venous insufficiency in 58.8% and 41.2% of women, respectively. The resistance index in the uterine arteries in patients with chronic venous disease was statistically different from that in the control group (t -test 23,8, $p=0.0001$). Circulatory disturbances in the venous plexus of broad ligaments and in the uterine veins appeared to be higher in women with severe and mild forms of CVD. The second and the third trimesters of pregnancy were characterized by the maximal blood flow rates ($7.4 \pm 3.5\%$, $p > 0.05$). The maximal transversal dimension of the vascular fascicle section was $4.7 \text{ cm} \pm 0.03 \text{ cm}$ being 1.7 times higher than in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. The hemodynamic system mother — fetus is closely associated with the period of the fetoplacental complex development. Its state makes possible identifying groups of risk for perinatal hypoxic disorders among the pregnant women especially among the women suffering from chronic venous disease. Doppler investigation of the pelvic venous blood flow in case of the pregnancy complicated course makes possible identify the venous hemodynamics disorders beginning from the pregnancy trimesters II and III.

Key words: chronic venous insufficiency, pelvis varicose, pregnancy, placental insufficiency, maternal-fetoplacental system.

HEALTHCARE. 2018; 4: 5—10.

FETOPLACENTAL BLOOD CIRCULATION IN PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM CHRONIC VENOUS DISEASE

L. F. Mozheiko, E. V. Tikhonovich

Фетоплацентарные нарушения в настоящее время имеют высокий удельный вес в структуре патологии перинатального периода, заболеваемости и летальности новорожденных. При этом особое место занимает развитие плацентарной недостаточности (ПН) у беременных с сосудистой патологией. Согласно исследованиям Ю. Т. Цуканова и соавт., наиболее часто встречающейся, наследственно обусловленной патологией периферических сосудов у беременных и рожениц является варикозная болезнь (ВБ) вен нижних конечностей и вен малого таза [1]. Беременные с ВБ вен представляют собой группу высокого риска перинатальной патологии и нуждаются в специализированном наблюдении, начиная с I триместра беременности.

Хронические заболевания вен широко распространены среди населения индустриально развитых стран. Одно из последних международных мультицентровых эпидемиологических исследований в сфере флебологии VEIN CONSULT, проводившееся в 2009 и 2010 гг. в 20 странах и включавшее более 95 000 пациентов, продемонстрировало, что признаки хронической венозной недостаточности (ХВН) отсутствуют лишь у 18,8% обследованных, при этом начальные формы хронических заболеваний вен (C0s—C2) установлены у 58% [2—4]. В исследовании проанализированы различные факторы риска формирования этой патологии, такие как беременность, наследственность, возраст, избыточная масса тела и др. Полученные данные свидетельствовали о том, что у женщин беременность являлась основным фактором риска развития ХВН, которая встречалась более чем у 60% пациенток, в особенности при наличии в анамнезе нескольких беременностей. Кроме того, у 46% пациенток фактором риска являлась неблагоприятная наследственность [3—5].

В свою очередь патология вен нижних конечностей часто осложняет течение беременности, родов и послеродового периода: среди осложнений беременности при варикозной болезни ведущее место занимают гипоксические состояния плода, обусловленные фетоплацентарной недостаточностью.

До настоящего времени не до конца разработаны принципы индивидуализации перинатального прогноза, позволяющие с уверенностью предсказать развитие ПН, рождение ребенка в состоянии гипоксии и оценить степень

тяжести перинатальных гипоксически-ишемических повреждений у женщин с осложненным течением беременности, особенно в группах высокого риска по развитию тромбоэмболических осложнений, к каковым относят беременных с наличием ВБ вен нижних конечностей и вен малого таза [6—8].

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать вывод о недостаточной изученности состояния системы мать—плацента—плод у беременных с ВБ. Актуальной проблемой является совершенствование диагностики ПН на ранних стадиях ее развития, что является основой профилактики тяжелых перинатальных осложнений.

Цель работы — изучение состояния фетоплацентарной системы у беременных с ВБ вен нижних конечностей, а также выявление основных закономерностей венозной гемодинамики малого таза с определением ее показателей в III триместре беременности у пациенток с ПН и ВБ вен малого таза.

Материал и методы

Изучено течение беременности у 73 женщин с ПН, наблюдавшихся в период с 2016 по 2017 г.

Формирование групп проводили на основании выявления признаков варикозного расширения вен нижних конечностей и вен малого таза у беременных с оценкой степени выраженности венозной недостаточности.

Основную группу составили 52 беременные с выявленной ВБ различной локализации, 21 пациентка не имела ВБ (контрольная группа). В свою очередь в основной группе у 23 (44,2%) беременных выявлено наличие телеангиэктазий и ретикулярных вен (класс С1 согласно международной классификации CEAP болезней вен нижних конечностей) — 1-я подгруппа; у 17 (32,7%) беременных диагностирован варикоз подкожных вен нижних конечностей (класс С2) — 2-я подгруппа; 12 (23,1%) пациенток имели варикоз тазовых вен — 3-я подгруппа.

При сборе анамнеза дополнительно к общепринятой методике, использовали анкетирование с целью более глубокого изучения наследственности, выявления факторов риска осложнений беременности.

Анализ полученных результатов проводился в 2 этапа. На 1-м этапе из общей выборки обследованных беременных женщин с ПН формировали сравниваемые группы, в которых

оценивали медико-биологические показатели. На 2-м этапе среди выделенных групп по разработанной схеме изучали особенности течения беременности, клинические данные пациенток, функцию фетоплацентарного комплекса.

Диагноз ПН выставляли на основании комплексного динамического обследования. Критериями при его постановке являлись: снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии, обнаружение признаков гипоксии плода при проведении кардиотокографии; отставание роста плода по данным ультразвуковой биометрии.

Критериями включения пациенток в основную группу были: беременность, наличие ПН на фоне ВБ, согласие на исследование. В группу сравнения включали беременных с ПН, отсутствием ВБ и информированным согласием на исследование.

Критериями исключения из обеих групп являлись заболевания, провоцирующие развитие ПН для исключения сочетанного влияния других факторов, в том числе острые заболевания вен, патология дыхательной и сердечно-сосудистой систем, болезни лимфатической системы, острые и хронические инфекционные процессы.

Для диагностики ПН в период гестации у всех пациенток в динамике беременности (23—24 нед и 32—36 нед) осуществлялось ультразвуковое и доплерометрическое исследование фетоплацентарного комплекса на ультразвуковом сканере Siemens ACUSON X500 (США) с использованием трансабдоминального датчика 2—5 МГц и трансвагинального датчика 3—9 МГц. Допплерометрическую оценку кривых скоростей кровотока проводили путем определения индексов резистентности (ИР), систолодиастолического отношения в маточных артериях (МА), артериях пуповины, в аорте и средней мозговой артерии плода (СМА). Комплексное ультразвуковое доплерометрическое исследование состояния венозной сети малого таза включало определение: 1) внутреннего диаметра яичниковых, маточных и внутренних подвздошных вен; 2) пиковой систолической скорости кровотока в маточных и внутренних подвздошных венах.

Сроки обследования выбраны с учетом того, что во II триместре беременности фиксация отклонений от физиологического течения гестации более очевидна в связи со стабили-

зацией маточно-плацентарной системы, а также имеется возможность проведения персонализированных лечебно-профилактических мероприятий в группах риска. В период с 28-й по 36-ю недели, когда ПН реализуется клинически, важно своевременно оценить степень ее тяжести для проведения корректирующих мероприятий, направленных на снижение развития тяжелых форм и внутриутробного страдания плода.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета STATISTICA 6 и возможностей Microsoft Excel. При проведении статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05. При этом значения p ранжировались по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Срок беременности при первом обследовании женщин составил $17,5 \pm 0,44$ нед в основной группе и $18,3 \pm 0,3$ нед в группе сравнения. Средний возраст — $29,46 \pm 0,78$ [21—42] года в основной группе и $31,22 \pm 0,65$ [22—41] — в группе сравнения.

Группы сопоставимы по большинству показателей, касающихся паритета беременности и родов, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, социального статуса.

Структура ПН в основной группе была разнообразной. Компенсированная форма ПН в 1-й подгруппе имела место в 16 (69,6%) случаях, субкомпенсированная — в 7 (30,4%). Из 17 беременных 2-й подгруппы (подкожный варикоз) реализация компенсированной ПН в субкомпенсированную форму произошла в 7 (41,2%) случаях ($p = 0,0001$). У обследованных 3-й подгруппы изменения были наиболее выражены: у 5 (41,7%) пациенток имела место субкомпенсированная ПН и у 2 (16,7%) — декомпенсированная. У беременных с варикозным расширением вен малого таза чаще развивалась декомпенсированная стадия ПН при отсутствии таковой при иных формах ВБ.

В ходе анализа структуры и частоты осложнений беременности отмечено, что вторая половина беременности, осложнившаяся впоследствии ПН, характеризовалась выраженной тенденцией к повышению частоты угрозы прерывания беременности и преждевременных родов при тазовом варикозе (69,57% случаев

в 3-й подгруппе против 42,8% в контрольной группе). Обращает на себя внимание более высокий процент выявления преэклампсии, нарастающей по степени выраженности среди пациенток с наиболее сложными формами ВБ (33,3% против 17,3% в 3-й и 1-й подгруппах соответственно). При этом одной из особенностей течения преэклампсии явилось раннее появление первых клинических признаков в 25—27 нед беременности (35,3% в 1-й подгруппе против 23,8% в контрольной группе). Синдром задержки развития плода наиболее часто диагностировали у беременных с тазовым варикозом ($p=0,0001$) в сопоставлении с данными у беременных с телеангиэктазиями и ретикулярными варикозными венами. Следовательно, по мере увеличения тяжести ВБ отмечено нарастание частоты и степени тяжести осложнений.

В процессе исследования состояния маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики оценивали динамические изменения показателей маточного кровотока у пациенток всех групп. Так, в сроке беременности 28—30 нед темп увеличения интенсивности маточного кровотока был максимальным ($7,4\pm 3,5\%$, $p>0,05$), интенсивность маточного кровотока увеличилась на $32,2\pm 0,8\%$ ($p>0,05$). В III триместре ИР артерии пуповины (ИР АП) в основной и контрольной группах снижался медленно (скорость снижения не превышала 1,8%) без статистически достоверных колебаний. За время беременности ИР АП снизился в группе женщин с варикозной болезнью на $23,7\pm 0,8\%$ ($p<0,05$). Достоверное повышение ИР МА отмечено в 36—37 нед у 15 (28,8%) беременных основной группы, в контрольной — у 23,8% ($p=0,0001$), причем указанное нарушение сочеталось с гемодинамическими расстройствами в плодово-плацентарном кровотоке.

Кроме того, проведен анализ доплерограмм в маточных сосудах, пуповинной артерии и аорте плода у женщин с ПН. Обнаружена прямая зависимость между степенью тяжести ХВН и нарушениями кровотока в артерии пуповины. По результатам доплерометрии, снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока выявлено у 6 (26%) беременных из 1-й подгруппы. У 7 (41,1%) обследованных 2-й подгруппы снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока сочеталось с начальными признаками внутриутробного страдания плода (по данным кардиотокографии). У 16,7% пациенток 3-й под-

группы наблюдалось значительное снижение показателей кровотока в пуповинной артерии и аорте плода, что сочеталось с признаками внутриутробного страдания плода, по данным кардиотокографии, и явилось показанием к экстренному родоразрешению.

Особый интерес представляли результаты оценки венозной гемодинамики малого таза при беременности, осложненной ПН. Как свидетельствуют результаты выполненных исследований, у пациенток контрольной группы и у беременных с варикозным расширением вен малого таза изменения характера венозной гемодинамики выявлялись со второй половины II триместра гестации.

Проведенные исследования показали, что II и III триместры беременности у всех пациенток характеризовались умеренным увеличением просвета маточных сосудов.

Диаметр левых маточной и яичниковой вен в среднем был на 7,4% больше, чем правых. Максимальный поперечный размер сечения сосудистого пучка составил $5,7\pm 0,03$ см, что в 1,7 раза больше по сравнению с группой контроля ($p<0,05$) (рис. 1, 2).

У женщин с варикозом тазовых вен эктазия венозных сплетений приобретала двухсторонний характер с увеличением срока беременности, при этом в процесс эктазии вовлекались сосуды овариального сплетения (рис. 2, 3).

Кроме того, в 2 (16,7%) случаях выявлено изолированное расширение яичниковых вен, в 7 (58,3%) наблюдениях — сочетанное расширение яичниковых и маточных, в 3 (25%) — тотальное расширение вен малого таза. Пиковая систолическая скорость кровотока в маточных венах с обеих сторон была снижена относительно контрольной группы в 3,5 раза и составила в среднем $1,57\pm 0,28$ см/с.

Таким образом, ВБ при беременности осложняет гестационный период развитием угрозы прерывания, ранним началом преэклампсии и плацентарных нарушений. Имеет место зависимость между удельным весом осложнений гестации и степенью тяжести варикозного расширения вен малого таза и нижних конечностей.

У беременных с ВБ возникают изменения маточно-плацентарного кровотока, которые проявляются клиническими признаками нарастающей ПН и увеличением перинатальной заболеваемости. При этом наибольшие изменения в системе мать—плацента—плод

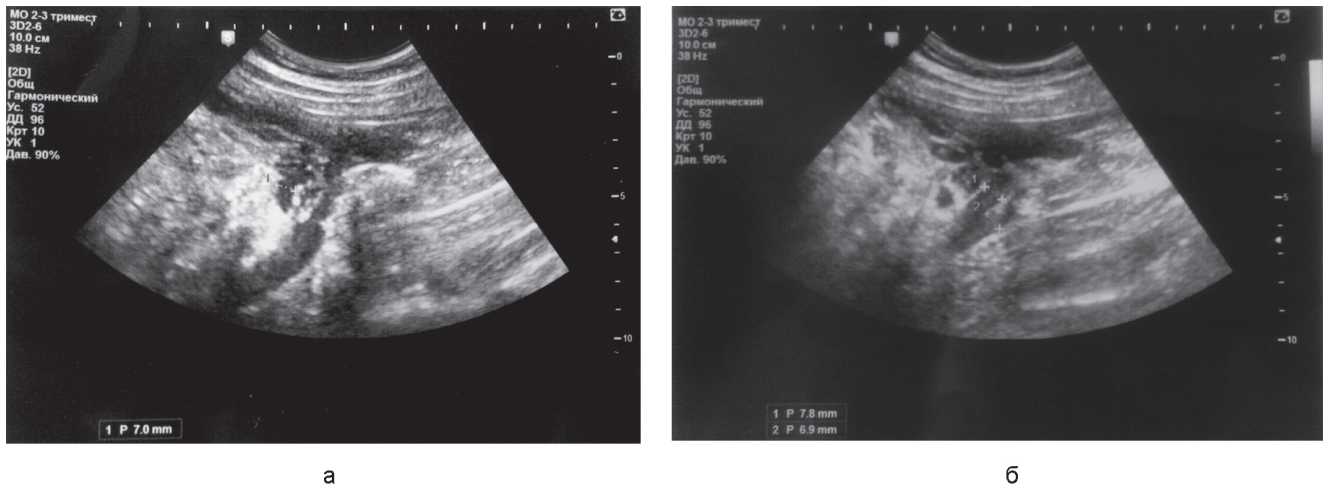


Рис. 1. Ультразвуковая сканограмма. Варикозное расширение вен малого таза и параметрия у женщины в сроке беременности 34,4 нед: а — правостороннее (диаметр 7,0 мм); б — левостороннее (диаметр 7,8 мм)

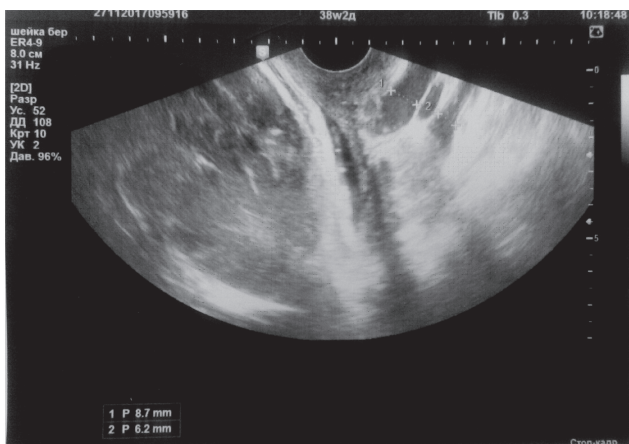


Рис. 2. Ультразвуковая сканограмма в режиме серой шкалы. Варикозное расширение вен малого таза слева у беременной в сроке гестации 38,2 нед (диаметр 8,7 мм)

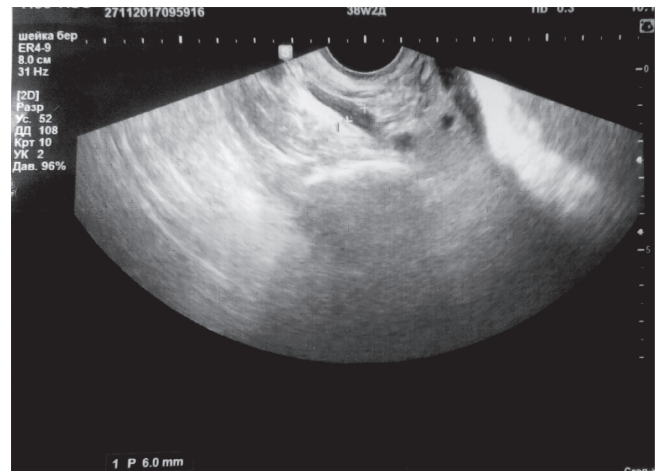


Рис. 3. Ультразвуковая сканограмма. Варикозное расширение вен малого таза справа у беременной в сроке гестации 38—39 нед (диаметр 6,0 мм)

отмечаются у беременных с варикозом вен малого таза. Выявленные изменения кровотока, свидетельствующие о венозном полнокровии малого таза, коррелируют со степенью ПН.

Следовательно, гемодинамическая система мать—плацента—плод находится в неразрывной связи с периодами развития фетоплацентарного комплекса, что позволяет выделять женщин групп риска по развитию перинатальных гипоксических повреждений, особенно у пациенток с ВБ, и проводить лечебно-профилактические мероприятия, направленные на снижение частоты указанных осложнений.

Допплерометрическое исследование венозного кровотока сосудов малого таза при осложненном течении беременности на фоне варикозного расширения вен малого таза позволя-

ет выявить изменения венозной гемодинамики со II и III триместров беременности.

Тактику ведения беременных с фетоплацентарными нарушениями следует строить исходя из учета как клинических данных, так и объективных методов оценки состояния плода (ультразвуковое, доплерометрическое, кардиотокографическое), позволяющих проводить комплексную патогенетически обоснованную терапию и бережное родоразрешение с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Контактная информация:

Тихонович Евгения Валерьевна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии.

Белорусский государственный медицинский университет.

220013, г. Минск, пр. Независимости, 64;

сл. тел. +375 17 331-59-03.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. Ф. М.
Сбор и обработка материала: Е. В. Т.
Статистическая обработка данных: Е. В. Т.
Написание текста: Е. В. Т.
Редактирование: Л. Ф. М.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Tsukanov J. T., Kropmaer K. P. Chronic venous diseases of the lower extremities and small pelvis in pregnant women and blood flow in the maternal-fetoplacental system. *Flebologiya*. 2012; 1: 20—5. (in Russian)
2. Saveliyev V. S. Chronic venous insufficiency of the veins of the lower extremities as a general medical problem. *Flebologiya*. 2004; 4: 17—22. (in Russian)
3. Saveliyev V. S., Kiriyyenko A. I. Chronic venous diseases in the Russian Federation. Results of VEIN CONSULT international research program. *Flebologiya*. 2010; 4: 9—12. (in Russian)
4. Rabe E., Pannier-Fischer F. Venenstudie der Deutschen Gesellschaft (2003). Available at: http://eurocom-info.de/wpcontent/uploads/2015/07/Bonner_Venstudie.pdf (Accessed 5 June 2017).

5. Sokolyan A. V., Murashko A. V. The role of angiogenic growth factors in normal and complicated pregnancy. *Problemy beremennosti*. 2007; 13: 7—12. (in Russian)

6. Magomethanova D. M., Demidov B. S. Echographic and Doppler research methods in the diagnosis of venous pathology in pregnant women. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. 2002; 2: 157—8. (in Russian)

7. Lapina V. G., Kachalina T. S. Prognostic value of the definition of neopterin and pro-inflammatory cytokines in a comprehensive assessment of the risk of occurrence of preeclampsia. *Meditsinskiy almanakh*; 2010; 4(13): 103—4. (in Russian)

8. Welsh A. W., Humpries K., Congrove D. O., et al. Development of three-dimensional power Doppler ultrasound imaging of fetoplacental vasculature. *Ultrasound Med. Biol*. 2001; 27(9): 1161—70.

9. Gazazyan M. G., Ponomareva N. A. Prognosis, diagnosis and treatment of perinatal hypoxic-ischemic damage to the fetus. *Meditsinskie nauki*. 2014; 7: 29—33. (in Russian)

Поступила 30.11.17.

И. В. ЮРКЕВИЧ, Л. А. АНИСЬКО, Н. В. СОЛОВЕЙ, И. А. КАРПОВ

ФУКОЗА СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС-ИНФЕКЦИИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Представлены результаты определения уровня общей фукозы в сыворотке крови практически здоровых лиц и пациентов с различными формами вирусного гепатита С (ВГС). Продемонстрирована возможность использования уровня фукозы как показателя прогрессирующего фиброза печени у пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Установлено оптимальное значение фукозы, позволяющее предполагать развитие гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени вирусной С этиологии.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, фиброз, фукоза, эластография.

The results of the determination of total fucose in blood serum in groups of practically healthy persons and patients with various forms of HCV infection are presented. The possibility of using the fucose concentration as an indicator of progressive liver fibrosis in patients with chronic HCV infection is demonstrated. The optimal value of blood fucose is established allowing presume the hepatocellular carcinoma development in patients with HCV-associated cirrhosis.

Key words: viral hepatitis C, fibrosis, fucose, elastography.

HEALTHCARE. 2018; 4: 10—15.

BLOOD SERUM FUCOSE AS PREDICTIVE FACTOR OF PROGRESSING LIVER FIBROSIS AND POTENTIAL MARKER OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION

I. V. Yurkevich, L. A. Anisko, N. V. Solovey, I. A. Karpov

В мире около 115 млн человек инфицировано вирусом гепатита С (ВГС) [1]. У 50—80% пациентов, перенесших острый ВГС, развивается

хроническая ВГС-инфекция, прогрессирующее течение которой приводит к постепенному развитию фиброза печени, цирроза (ЦП),

гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) с соответствующими осложнениями и в итоге к неблагоприятному исходу заболевания [2].

Длительное время биопсия печени являлась золотым стандартом оценки стадии фиброза печени и практически единственным методом диагностики ГЦК. Однако данный метод имеет ряд существенных недостатков. В частности, если участки фиброза чередуются с относительно неизменными участками паренхимы печени, при выполнении биопсии существует риск как переоценки, так и недооценки степени фиброза, которая определяется в зависимости от места взятия отдельных малых по объему образцов [3]. Другое потенциальное ограничение биопсии печени — субъективность исследования, обусловленная практическим опытом патоморфологов и индивидуально различающимися подходами к интерпретации результатов гистоморфологии [4]. Кроме того, данный метод является инвазивным и может сопровождаться различными осложнениями — от умеренно выраженного болевого синдрома до редко встречающихся, но часто жизнеугрожающих гемоперитонеума, желчного перитонита и пневмоторакса [5]. Поэтому в последние годы в клинической практике все большее распространение получают разнообразные неинвазивные способы диагностики выраженного фиброза и ЦП, а также биомаркеры, способствующие раннему выявлению трансформации ВГС-ассоциированно ЦП в ГЦК [6, 7].

Одним из таких перспективных биомаркеров может служить уровень фукозы в сыворотке крови. Печень играет важную роль в синтезе и секреции гликопротеинов в системный кровоток, при этом в результате ряда заболеваний этого органа состав углеводных компонентов данных молекул нарушается вследствие изменения активности гликозилтрансфераз и гликозидаз [8, 9]. В физиологических условиях L-фукоза, наиболее частый изомер фукозы, в свободном состоянии в крови и моче человека обнаруживается лишь в малых количествах; обычно L-фукоза является компонентом олигосахаридов, а также углеводной части гликоконъюгатов (гликопротеинов, гликолипидов и гликозаминогликанов) [10]. Процесс гликозилирования, представляющий собой ко- или (чаще) посттрансляционную модификацию секретируемых белков, осуществляемую в эндоплазматическом

ретикулуме гепатоцитов, изменяется при развитии хронических поражений печени, что проявляется в гиперфукозилировании протеинов, изменении их структуры и в ряде случаев функции [11, 12].

Цель исследования — установить роль фукозы, содержащейся в сыворотке крови, как потенциального маркера продвинутых стадий фиброза печени у пациентов с различными формами острой и хронической ВГС-инфекции, а также исследовать возможность использования данного показателя как дополнительного маркера ЦП и ГЦК.

Материал и методы

В исследование включены 87 пациентов с различными формами ВГС-инфекции, госпитализированные в Городскую клиническую инфекционную больницу Минска в 2016 и 2017 гг., а также 20 практически здоровых лиц контрольной группы, у которых по результатам проведенного амбулаторно обследования не обнаружено хронической патологии печени. Из исследования исключали пациентов, инфицированных ВГС, злоупотребляющих алкоголем, а также имеющих коинфекцию с вирусом гепатита В, В+D, ВИЧ. Распределение пациентов с различными формами ВГС-инфекции представлено на рис. 1.

При обследовании пациентов с ВГС-инфекцией применяли стандартный комплекс лабораторно-инструментальных исследований

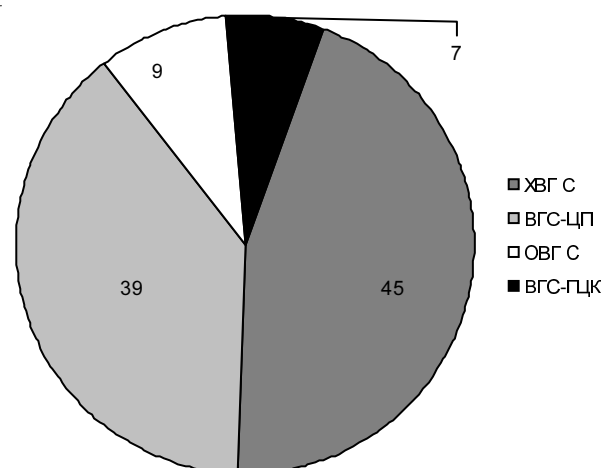


Рис. 1. Распределение пациентов с разными вариантами ВГС-инфекции: ОВГ С — острый вирусный гепатит С; ХВГ С — хронический вирусный гепатит С; ВГС-ЦП — вирус гепатита С-ассоциированный ЦП, ВГС-ГЦК — вирус гепатита С-ассоциированная ГЦК

(общеклиническое исследование крови, биохимический анализ крови, определение протромбинового индекса, общеклиническое исследование мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости), иммуноферментный анализ для определения антител к ВГС и исключения наличия антител и антигенов вируса гепатита В (HbsAg, anti-Hbcore Ig сумм.), ВИЧ, генотипирование ВГС, количественную ПЦР для определения степени виремии ВГС. У пациентов с изолированным ХВГ С проводили акустическую импульсно-волновую эластографию печени (ARFI) на аппарате Siemens Acuson S2000 путем определения значения показателя скорости сдвига волны, выраженной в м/с. Гепатоцеллюлярную карциному у пациентов с ВГС-ассоциированным ЦП диагностировали методами инструментальной диагностики (ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием) и верифицировали гистоморфологическим исследованием биоптата, полученного путем биопсии печени. Результаты, выявленные в ходе обследования методом импульсно-волновой эластографии печени, представлены на рис. 2.

Определение уровня фукозы в сыворотке крови у пациентов с различными формами ВГС-инфекции, а также у лиц контрольной группы проводили по методу Z. Dische и L. Shettles в модификации R. Winzler [13, 14].

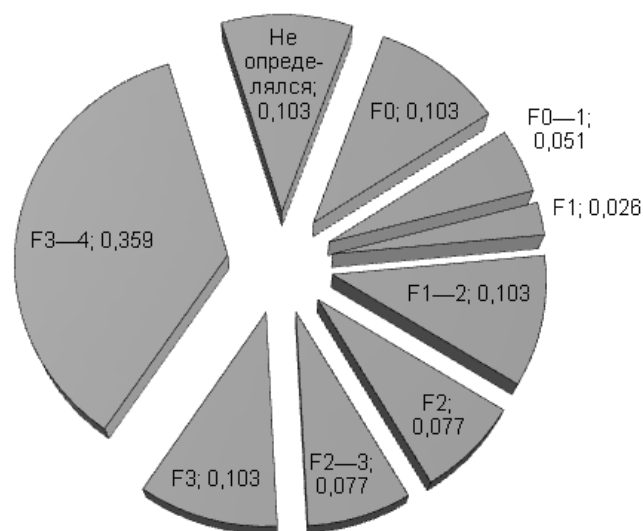


Рис. 2. Распределение пациентов с изолированным ХВГ С в зависимости от уровня фиброза печени по результатам обследования методом импульсно-волновой эластографии печени

Определение L-фукозы в каждом биологическом образце выполняли дважды, за итоговое значение принимали среднее значение полученных показателей. Для исследования одного биологического образца использовали следующие реагенты: 96% раствор этанола — 20 мл; серная кислота (H_2SO_4) в соотношении 6 частей концентрированной кислоты и 1 часть дистиллированной воды — 9 мл (дополнительно — 4,5 мл на стандартный образец, 4,5 мл на бланк); стандарт L-фукозы в концентрации 20 мкг/мл — 1 мл; цистеиновый реагент в концентрации 3 г/100 мл — 200 мкл (дополнительно 200 мкл на стандартный образец, 200 мкл на бланк); 0,1 н. раствор натрия гидроксида (NaOH) — 2 мл.

Методика выполнения исследования: в пластиковую центрифужную пробирку вносили 100 мкл сыворотки крови пациента, к которой добавляли 5 мл 96% раствора этанола. Образец перемешивали на вортексе и центрифугировали со скоростью 3000 об./мин в течение 15 мин, надосадочная жидкость удаляли с использованием медицинского отсасывателя. Далее к осадку добавляли 5 мл 96% раствора этанола, образец повторно перемешивали на вортексе и центрифугировали со скоростью 3000 об./мин в течение 15 мин, надосадочную жидкость удаляли с помощью медицинского отсасывателя. Затем к преципитату добавляли 1 мл 0,1 н. раствора NaOH, содержимое пробирки перемешивали до полного растворения осадка. Параллельно ставили стандартную пробу (с заведомо известной концентрацией фукозы) и бланк. В качестве стандартного образца использовали 1 мл стандарта фукозы в концентрации 20 мкг/мл, в качестве бланка — 1 мл дистиллированной воды. В пробирки с опытным образцом, стандартом и бланком вносили по 4,5 мл раствора серной кислоты с последующим перемешиванием. Все пробирки помещали на 3 мин в условия холодильной установки с температурой 4°C. Потом в каждую пробирку добавляли 100 мкл цистеинового реагента (3 г/100 мл), полученный раствор тщательно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 90 мин. Содержимое пробирок повторно перемешивали. Оптическую плотность (ОП) опытных образцов, стандарта и бланка определяли методом спектрофотометрии при длине волны 396 и 430 нм. Расчет концентрации

фукозы (мг/100 мл) осуществляли по следующей формуле:

$$\frac{(\text{ОП}_{396} - \text{ОП}_{430}) - (\text{ОП}_{\text{бланк}396} - \text{ОП}_{\text{бланк}430})}{(\text{ОП}_{\text{стандарт}396} - \text{ОП}_{\text{стандарт}430})} \cdot 0,02 \cdot 1000.$$

Для статистической обработки результатов применяли программное обеспечение IBM SPSS STATISTICS 22.0 (IBM Company, США). Различия в уровне фукозы между исследуемыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна — Уитни, а взаимосвязь между уровнем фукозы и показателем сдвига волны, определяемым методом эластометрии, — путем проведения корреляционного анализа и вычисления коэффициента корреляции (r) Пирсона. ROC-анализ выполняли с использованием языка программирования R 3.4.3 и программной оболочки RStudio 1.1.383. Данные представлены в виде медианы (МЕ) и интерквартильного размаха [25—75]. Значение $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимое.

Результаты и обсуждение

Среди 87 пациентов с различными формами ВГС-инфекции, включенных в исследование, распределение по полу было следующим: мужчины — 41 (47,1%), женщины — 46 (52,9%). Медиана возраста обследованных составила 54,0 [42,0—66,0] года. В контрольной группе было: мужчин — 5 (25,0%), женщин — 15 (75,0%). Медиана возраста лиц контрольной группы составила 37,5 [28,3—61,5] года.

Значения уровней фукозы у обследованных пациентов представлены в таблице.

Уровень фукозы в сыворотке крови статистически значимо не различался у пациентов контрольной группы и пациентов с ОВГ С ($p=0,304$), что можно объяснить отсутствием фиброза печени у недавно инфицированных вирусом гепатита С. В то же время у лиц с ХВГ С уровень фукозы статистически значимо выше по сравнению с пациентами из контрольной группы ($p=0,001$) и с ОВГ С ($p=0,033$). Кроме того, имелись статистически значимые разли-

чия в уровнях фукозы в сыворотке крови пациентов с ВГС-ЦП по сравнению с пациентами с ХВГ С ($p=0,002$) и у лиц с ВГС-ГЦК по сравнению с группой ВГС-ЦП ($p=0,004$).

Соотношение уровней фукозы у обследованных пациентов представлено на рис. 3.

Исследование количественного распределения уровней белоксвязанной и свободной L-фукозы в крови и моче пациентов с ЦП алкогольной и вирусной В этиологии проводили N. Sathish Kumar и соавт. [15]. Они показали, что уровни как белоксвязанной, так и свободной L-фукозы статистически значимо выше у пациентов с ЦП по сравнению с лицами из контрольной группы и пациентами с ОВГ С. Однако до проведения настоящего исследования сведения о возможности использования показателей уровня общей фукозы в сыворотке крови в качестве маркера прогрессии хронической ВГС-инфекции отсутствовали.

В настоящее время в клинической практике акустическая импульсно-волновая эластография печени является распространенным методом определения стадии фиброза печени, постепенно вытесняющим применение с этой

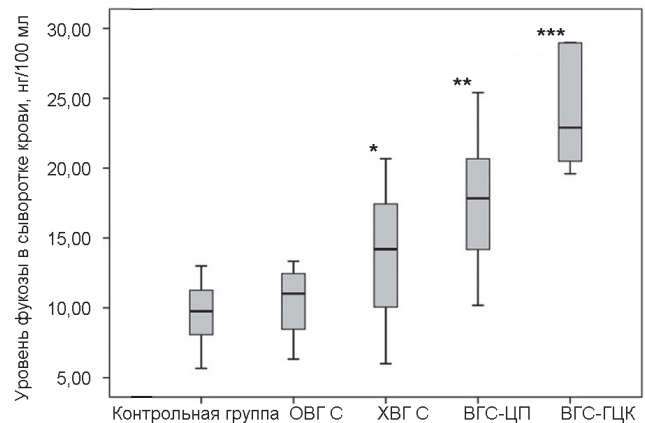


Рис. 3. Соотношение уровней фукозы в сыворотке крови пациентов с различными формами ВГС-инфекции. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия показателей: * между группами ХВГ С и ОВГ С; ** между группами ВГС-ЦП и ХВГ С; *** между ВГС-ГЦК и ВГС-ЦП

Изменение уровня фукозы у пациентов с различными формами ВГС-инфекции

Группа пациентов	Уровень фукозы в сыворотке крови, мг/100 мл
Контрольная (n=20)	9,75 [8,04—11,29]
ОВГ С (n=8)	11,02 [7,91—12,48]
ХВГ С (n=39)	14,20 [9,82—17,67]
ВГС-ЦП (n=34)	17,84 [14,15—20,80]
ВГС-ГЦК (n=6)	22,90 [20,27—28,98]

целью биопсии печени [16]. При сравнении численных значений содержания фукозы в сыворотке крови и показателей скорости сдвига волны, используемой у пациентов с ХВГ С без ЦП, выявлена прямая положительная корреляция: $r=0,84$, $p=0,01$ (рис. 4).

Полученные результаты показали, что численное значение уровня фукозы в сыворотке крови, наряду с данными фиброэластометрии печени, можно использовать как дополнительный неинвазивный критерий прогрессирующего фиброза печени у пациентов с ХВГ С и различными стадиями фиброза. Кроме того, данный показатель играет особую роль при обследовании пациентов, у которых имеются ограничения к выполнению эластографии печени вследствие выраженного цитолитического синдрома, беременности и т. д., а также при технической недоступности данного метода исследования.

В настоящее время установлено, что концентрация сывороточных гликопротеинов и их углеводных компонентов, таких как сиаловые кислоты, фукоза и гексозы, существенно изменяется при злокачественных поражениях различных органов, в особенности при ГЦК [17, 18]. Например, высокие уровни фукозиллированного α -фетопротейна являются более специфическим маркером ГЦК по сравнению с уровнями общего α -фетопротейна, который может существенно повышаться также у пациентов с ХВГ и ЦП без ГЦК [19]. В то же время тест-системы

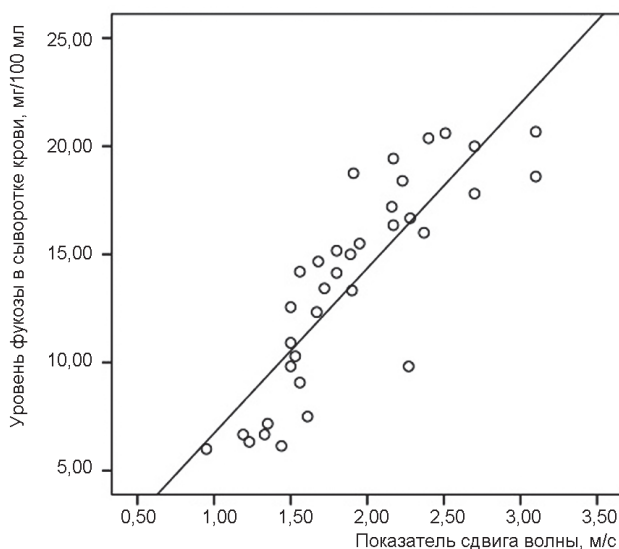


Рис. 4. Корреляция между значением уровня фукозы в сыворотке крови и показателем сдвига волны у пациентов с изолированным ХВГ С

для определения фукозиллированного α -фетопротейна в Республике Беларусь отсутствуют, поэтому значительное повышение или определение стабильно высоких значений фукозы в сыворотке крови могут служить одним из предикторов развития ГЦК.

Выполненный ROC-анализ позволил определить оптимальную границу уровня фукозы в крови, которая дает возможность дифференцировать ВГС-ГЦК от ВГС-ЦП. Она составила 23,5 мг/100 мл, при этом чувствительность исследования была равна 0,706; специфичность — 1,0; площадь под характеристической кривой — 0,853 (рис. 5).

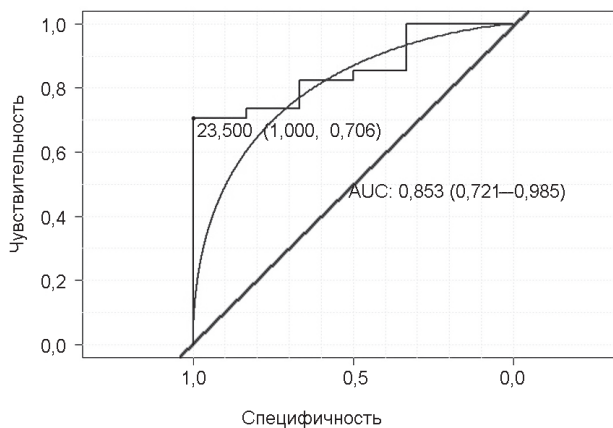


Рис. 5. Характеристическая ROC-кривая уровня фукозы в сыворотке крови, позволяющая дифференцировать ВГС-ЦП от ВГС-ГЦК

Выводы

1. Уровень фукозы в сыворотке крови у пациентов с различными формами хронической ВГС-инфекции коррелирует со степенью ее прогрессирования от ХВГ С через цирроз печени к гепатоцеллюлярной карциноме, что позволяет использовать данный показатель в качестве диагностически значимого маркера продвинутого поражения печени при ВГС-инфекции.

2. Высокая корреляция между численными значениями фукозы в сыворотке крови и сдвига волны, определяемого при акустической импульсно-волновой эластографии печени, также свидетельствует о возможности использовать фукозу в качестве маркера прогрессирующего фиброза печени у пациентов с изолированным ХВГ С, в том числе для динамического наблюдения пациентов.

3. Значение фукозы в сыворотке крови, превышающее 23,5 мг/100 мл, можно использовать

в качестве одного из критериев диагностики ВГС-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с ВГС-ассоциированным циррозом печени. Применение данного показателя в клинической практике позволит раньше диагностировать карциному как исход хронической ВГС-инфекции и таким образом увеличить эффективность лечения и улучшить прогноз заболевания в целом.

Контактная информация:

Юркевич Игорь Викторович — аспирант кафедры инфекционных болезней.

Белорусский государственный медицинский университет. 220002, г. Минск, ул. Кропоткина, 76; сл. тел. +375 17 334-14-62.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. Ю., И. А. К.

Сбор и обработка материала: И. В. Ю., Л. А. А., Н. В. С.

Написание текста: И. В. Ю., Н. В. С.

Редактирование: И. В. Ю., И. А. К.

Конфликт интересов отсутствует

REFERENCES

1. Gower E., Estes C., Blach S., et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014; 61(1): 45—57.
2. Stanaway J. D., Flaxman A. D., Naghoovi M., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2016; 388(10049): 1081—8.
3. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol.* 1995; 22(6): 696—9.
4. Regev A., Berho M., Jeffers L. T., et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97(10): 2614—8.
5. Cadranet J. F., Rufat P., Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2000; 32(3): 477—81.
6. Park S. H., Bang C. S., Kim D. J. Biomarkers in HCV Infection. *Adv. Clin. Chem.* 2015; 70: 131—96.
7. Wilson E. M., Rolsental E. S., Kattakuzhy S., et al. Clinical laboratory testing in the era of directly acting antiviral therapies for hepatitis C. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017; 30(1): 23—42.
8. Deugnier Y., David V., Brissot P., et al. Serum alpha-L-fucosidase: a new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma? *Hepatology.* 1984; 4(5): 889—92.
9. Jezequel-Cuer M., Dalix A., Flejou J. F., Durad G., et al. Variations in human liver fucosyltransferase activities in hepatobiliary diseases. *Liver.* 1992; 12(3): 140—6.
10. Sakai T., Yamamoto K., Yokoto H. Rapid, simple enzymatic assay of free L-fucose in serum and urine, and its use as a marker for cancer, cirrhosis, and gastric ulcers. *Clin. Chem.* 1990; 36(3): 474—6.
11. Blomme B., Steenkiste C. V., Calewaert N., Vlierberghe H. V. Alteration of protein glycosylation in liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 50(3): 592—603.
12. Mehta A., Block T. M. Fucosylated glycoproteins as markers of liver disease. *Dis. Markers.* 2008; 25(4—5): 259—65.
13. Dische Z., Shettles L. B. A specific color reaction of methylpentoses and a spectrophotometric micromethod for their determination. *J. Biol. Chem.* 1948; 175(2): 595—603.
14. Glick D., ed. *Methods of Biochemical Analysis.* New York: Interscience Publishers; 1955; 2: 294—6.
15. Sathish Kumar N., Eapen C. E., Jeyamani R., Balasubramanian K. A. Serum and urinary fucose concentrations in hepatitis B-related cirrhosis and acute liver diseases. *Clin. Chim. Acta; Int. J. Clin. Chem.* 2004; 342(1—2): 233—5.
16. Dietrich C. F., Bamber J., Berzigotti A., et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med. (Stuttgart, Germany)*. 2017; 38(4): e16—47.
17. Chauhan R., Lahiri N. Tissue- and serum-associated biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Biomark. Cancer.* 2016; 8(Suppl. 1): 37—55.
18. Berretta M., Cavalieva C., Alessandrini L. Serum and tissue markers in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical and prognostic implications. *Oncotarget.* 2017; 8(8): 14192—220.
19. Shang S., Li W., Qin X., et al. Aided diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum fucosylated haptoglobin ratios. *J. Cancer.* 2017. 8(5): 887—93.

Поступила 15.01.18.



¹Е. П. СЧЕСЛЕНКО, ¹Е. Г. ФОМИНА, ¹П. А. СЕМИЖОН,
¹Е. Е. ГРИГОРЬЕВА, ¹Т. В. ШКОЛИНА, ¹А. С. ВЛАДЫКО,
²Т. К. ДЗАГУРОВА, ²А. А. ИШМУХАМЕТОВ, ²Е. А. ТКАЧЕНКО

ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА РЕКОМБИНАНТНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ АНТИГЕНЗНАЧИМЫЕ УЧАСТКИ НУКЛЕОКАПСИДНЫХ БЕЛКОВ ХАНТАВИРУСОВ

¹РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь,

²Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов
 им. М. П. Чумакова РАН, Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Получение высокоочищенных рекомбинантных полипептидов, представляющих антигенно-активные участки нуклеокапсидных белков хантавирусов Пуумала, Куркино, Хантаан и оценка их антигенной специфичности.

Материал и методы. В качестве исходного материала использованы вирусы Пуумала (штамм CG-1820), Хантаан (штамм 4950), Куркино (штамм Аа 118) и образцы сывороток крови больных гелефрагической лихорадкой с почечным синдромом, инфицированных этими вирусами. Для экспрессии рекомбинантных полипептидов использовали бактериальный штамм *Escherichia coli* BL21 (DE3). Применены стандартные генно-инженерные, молекулярно-биологические и иммунобиологические методы исследования.

Результаты. С использованием генно-инженерных методов исследования получены гибридные векторные конструкции pJC40/N PUU, pJC40/N DOB, pJC40/N HANT, обеспечивающие экспрессию рекомбинантных полипептидов вирусов Пуумала, Куркино и Хантаан в прокариотической системе *E. coli*, штамм BL21 (DE3). Методом иммунного блоттинга с использованием референс-сывороток, содержащих специфические антитела к вирусам Пуумала, Куркино, Хантаан, показана антигенная специфичность полученных рекомбинантных полипептидов.

Заключение. Сконструированы плазмиды pJC40/N PUU, pJC40/N DOB, pJC40/N HANT, в прокариотической системе *E. coli* экспрессированы рекомбинантные полипептиды, представляющие антигензначимые участки нуклеокапсидных белков вирусов Пуумала, Куркино, Хантаан, получены рекомбинантные полипептиды, не содержащие примесей бактериальных белков, показана их антигенная специфичность.

Ключевые слова: вирусы Пуумала, Добрава/Белград (генотип Куркино), Хантаан, генно-инженерная конструкция, рекомбинантный полипептид, специфичность.

Objective. Preparation of highly purified recombinant polypeptides representing antigenically active regions of hantavirus nucleocapsid proteins Puumala, Kurkino, Hantaan and studying of their antigenic specificity.

Materials and methods. Puumala (strain CG-1820), Hantaan (strain 4950), Kurkino (strain Aa 118) viruses and samples of blood sera of HFRS patients infected with those viruses were used. Bacterial strain of *Escherichia coli* BL21 (DE3) was used to express the recombinant polypeptides. Standard genetic engineering, molecular-biological, and immunobiological methods of research were applied.

Results. The recombinant vectors pJC40 / N PUU, pJC40 / N DOB, pJC40 / N HANT providing the recombinant polypeptides of Puumala, Hantaan and Kurkino virus expression in the prokaryotic system *E. coli*, strain BL 21 (DE3) were produced. The antigenic specificity of the recombinant polypeptides was shown in immune blotting analysis.

Conclusion. Plasmids pJC40 / N PUU, pJC40 / N DOB, pJC40 / N HANT were constructed. The recombinant polypeptides representing antigenic fragments of the nucleocapsid proteins of Puumala, Kurkino, Hantaan viruses were expressed in the prokaryotic *E. coli* system. The purified polypeptides without impurities of bacterial proteins were obtained and their antigenic specificity was shown.

Key words: Puumala, Dobrava/Belgrade (genotype Kurkino), Hantaan viruses, genetic engineering construction, recombinant polypeptide, specificity.

HEALTHCARE. 2018; 4: 16—21.

PREPARATION AND DESCRIPTION OF RECOMBINANT POLYPEPTIDES REPRESENTING ANTIGENICALLY ACTIVE REGIONS OF HANTAVIRUS NUCLEOCAPSID PROTEINS

E. P. Scheslenok, E. G. Fomina, P. A. Semizhon, E. E. Grigorieva, T. V. Shkolina, A. S. Vladyko, T. K. Dzagurova, A. A. Ishmukhametov, E. A. Tkachenko

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), систематическое изучение которой было начато более 80 лет тому назад, и в современный период продолжает играть важную роль в патологии человека. ГЛПС — вирусный нетрансмиссивный зооноз, широко распространенный в Евразии и занимающий ведущее место по заболеваемости среди вирусных природно-очаговых инфекций. Возбудители ГЛПС — вирусы Пуумала, Хантаан, Сеул, Амур и четыре генотипа вируса Добрава/Белград: Добрава (Добрава-*A. flavicollis*), Куркино (Добрава-*A. agrarius*), Сочи (Добрава-*A. ponticus*) и Саарема — относятся к роду *Hantavirus* семейства *Bunyaviridae* [1—3], который включает 23 зарегистрированных серологически и/или генетически различающихся друг от друга хантавируса. Кроме того, еще 30 вирусов рассматриваются как возможно новые хантавирусные виды. К ним относятся не только патогенные для человека хантавирусы, но и вирусы с неустановленной к настоящему времени эпидемиологической значимостью. Вопрос о реальном количестве существующих в природе хантавирусов остается открытым, как и вопрос об эпидемиологической опасности еще не выявленных к настоящему времени хантавирусных видов, их природных резервуарах и носителях. Распространение хантавирусов носит повсеместный характер, факт их обнаружения отмечен практически во всем мире, кроме Антарктиды.

Хантавирусы эволюционно тесно связаны с определенными видами грызунов из семейств *Arvicolinae* и *Murinae* (полевки, мыши, крысы). Вирусы передаются в основном воздушно-пылевым путем, а источником заражения людей служат дикие грызуны, выделяющие вирус с экскретами во внешнюю среду [4].

Широкое распространение, высокие показатели заболеваемости людей, значительная частота тяжелых форм течения болезни, сопровождающихся длительным периодом пониженной трудоспособности, отсутствие специфических средств лечения и профилактики обуславливают высокую социальную и медицинскую значимость проблемы ГЛПС в мире.

Противоэпидемические мероприятия при ГЛПС направлены в основном на ограничение возможных контактов людей с грызунами с целью снижения риска заражения. Из всего комп-

лекса мер неспецифической профилактики ГЛПС наиболее часто применяемой остается дератизация.

Эффективность выявления больных с ГЛПС зависит главным образом от соответствующей компетенции клиницистов в этой области. Вместе с тем широкий диапазон клинических симптомов усложняет дифференциальную диагностику ГЛПС от других, сходных по симптоматике заболеваний, что нередко приводит к ошибкам (иногда трагическим) при постановке клинического диагноза. Устранению этих трудностей может помочь внедрение в широкую практику методов специфической диагностики ГЛПС.

На сегодняшний день общепризнанными препаратами для специфической диагностики ГЛПС остаются иммунобиологические препараты, используемые с применением непрямого метода иммунофлюоресценции.

Появление методов индикации генетического материала возбудителя непосредственно в биоматериалах в определенных случаях упростило и ускорило исследования по обнаружению хантавирусов и их типированию. Это особенно актуально при выявлении новых хантавирусных инфекций, если принимать во внимание трудности с выделением вируса *in vitro*. Однако из-за отсутствия коммерческих тест-систем говорить в настоящее время об эффективности применения методов генетического анализа (ПЦР, секвенирование, ПЦР в реальном времени для специфической диагностики ГЛПС) преждевременно.

Применение рекомбинантных полипептидов, создаваемых современными генно-инженерными методами, является наиболее перспективным направлением в разработке иммунобиологических диагностикумов, поскольку практически исключается работа с патогенными биологическими агентами. Использование рекомбинантных полипептидов в иммунобиологических тест-системах в качестве антигенов предполагает их высокую степень очистки для получения качественных результатов.

Целью настоящей работы явилось получение высокоочищенных рекомбинантных полипептидов, представляющих антигенно-активные участки нуклеокапсидных белков хантавирусов Пуумала, Добрава/Белград (вирус Куркино), Хантаан, и оценка их антигенной специфичности.

Материал и методы

В работе использовали вирусы Пуумала (штамм CG-1820), Хантаан (штамм 4950), Куркино (штамм Аа 118), а также образцы сывороток крови больных с ГЛПС, инфицированных этими вирусами.

Выделение РНК из вирусосодержащей культуральной жидкости осуществляли с помощью коммерческого набора реагентов NucleoSpin RNA (MACHERY-Nagel) согласно прилагаемой инструкции.

Постановку реакции обратной транскрипции проводили с использованием набора реагентов «Реверта-Л» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Российская Федерация) согласно прилагаемой инструкции.

Топологические карты аминокислотных последовательностей нуклеокапсидных белков анализируемых вирусов были составлены с использованием компьютерной программы wxGeneVee, разработанной российско-белорусскими программистами. В данной программе за основу взяты шкалы гидрофобности и гидрофильности, предложенные Norr и Woods (1981) и Kyte и Doolittle (1982). В критерии оценки входят такие параметры, как растворимость, заряд, удаленность от NC-остова, наличие спиралей и сульфгидрильных остатков.

Олигонуклеотидные последовательности (праймеры) для амплификации фрагментов ДНК, кодирующих участки нуклеокапсидных белков (N) вируса Пуумала: Pr puu N D* 5'-CGCGCTCGAGAATTCTTTGATCAAG-3' (прямой) — положение в последовательности с 43 по 57 н. о. и Pr puuN R* 5'-CGCGAAGCTTGAAGAGAAATTAATG-3' (обратный) — положение в последовательности с 363 по 378 н. о.; вируса Куркино: Pr dobrN D* 5'-CGCGAAGCTTGCAACACTAGAGGAA-3' (прямой) — положение в последовательности с 39 по 53 н. о. и Pr dobrN R* 5'-GCGCCTCGAGAGCAGTTTGCCAGT-3' (обратный) — положение в последовательности с 371 по 386 н. о.; вируса Хантаан: Pr hantN R* 5'-CGCGCTCGAGGATGCGCTGGTCCAG-3' (прямой) — положение в последовательности с 38 по 52 н. о. и Pr hantN R* 5'-CGCGAAGCTTCTGAGGAGAAGCTA-3' (обратный) — положение в последовательности с 370 по 385 н. о. (*нуклеотидная последовательность праймеров включает дополнительно сайты ферментов рестрикции для клонирования фрагмента в экс-

прессирующий вектор) были подобраны с использованием программы Vector NTI и искусственно синтезированы в ОДО «Праймтех» (Беларусь). Режим амплификации: 94°C — 2 мин; 94°C — 30 с, 50°C — 30 с, 72°C — 45 с; 72°C — 10 мин, количество циклов — 35.

Анализ фрагментов ДНК, синтезированных в ПЦР, проводили методом электрофореза в 1,5—2,0% агарозном геле. Электрофорез проводили при напряжении тока 10 В/см в трис-ацетатном буфере, pH 8,0. Визуализацию ДНК осуществляли с помощью окрашивания геля этидием бромистым с последующим просмотром в УФ.

Лигирование фрагментов ДНК проводили в объеме 20 мкл при температуре +22°C в течение 1 ч. В качестве лигирующего фермента использовали T4 DNA Ligase (Thermo Scientific) согласно прилагаемой инструкции.

Подготовку компетентной клеточной культуры, трансформацию клеток плазмидной ДНК проводили согласно описанным ранее методикам [5].

Металлохелатную аффинную хроматографию осуществляли на автоматическом жидкостном хроматографе среднего давления FPLC АКТАexplorer 100 (GE Healthcare) с использованием колонки HisTrap Chelating HP (GE Healthcare) объемом 1 мл в денатурирующих условиях [6].

Анализ рекомбинантного полипептида в полиакриламидном геле (ПААГ) осуществляли согласно методу, предложенному U. Laemmli [7].

Оценку специфичности рекомбинантного полипептида проводили методом иммуноблоттинга согласно методике, описанной ранее [5].

Результаты и обсуждение

Нуклеокапсидный белок (N-белок) обычно используют в качестве антигена в большинстве серологических исследований, так как он обладает выраженными антигенной и иммуногенной активностью. Известно, что аминоконцевой участок, представляющий четвертую часть (100 аминокислотных оснований) нуклеокапсидного белка вируса Пуумала, обладает высокой степенью иммуногенности [8].

С целью установления антигензначимых участков и последующей амплификации ДНК-фрагментов, кодирующих данные участки белков, был проведен анализ аминокислотной последовательности N-белков вирусов Пуумала, Куркино и Хантаан с использованием

авторской компьютерной программы wxGeneVee. По профилю гидрофильности аминокислотных остатков были идентифицированы 4 потенциальных антигенных участка (В-эпитопы) нуклеокапсидных белков для вирусов Пуумала и Хантаан и 3 — для вируса Куркино. Поскольку в N-концевой части молекулы анализируемых белков выявлены наиболее протяженные антигенные участки (в пределах первых 100 а. о.), то для создания рекомбинантных полипептидов выбраны последовательности с 1-го по 117-е аминокислотное основание. Синтез ДНК-фрагментов, кодирующих соответствующие аминокислотные последовательности, осуществляли с использованием подобранных пар олигонуклеотидов (праймеров), в структуру которых дополнительно введены сайты узнавания для специфических рестриктирующих эндонуклеаз Hind III и Bam HI, необходимые для последующего клонирования фрагментов в полилинкер плазмидного вектора. Для получения гибридных плазмид, содержащих нуклеотидные последовательности антигенно-активных участков вирусов Пуумала, Куркино, Хантаан, осуществляли клонирование полученных фрагментов ДНК (356, 368 и 368 пар оснований для

вирусов Пуумала, Куркино и Хантаан соответственно) в полилинкер экспрессирующего вектора рJC40 (рис. 1) по сайтам ферментов рестрикции Bam HI и Hind III.

Данная экспрессирующая векторная система содержит в составном клонирующем сайте T7 РНК-полимеразозависимый промотор, сайт инициации трансляции и терминатор транскрипции. В области этого сайта также содержится последовательность, кодирующая аминотерминальный «хвост» из 10 гистидиновых остатков, который добавляется к экспрессируемому генному продукту, что позволяет использовать метод металлохелатной аффинной хроматографии для высокоэффективной очистки рекомбинантных полипептидов.

Лизогенный бактериальный штамм клеток *E. coli* BL21 (DE3) использовали для экспрессии рекомбинантных генов в составе гибридных плазмид. Бактериальные клетки трансформировали полученными рекомбинантными плазмидами рJC40/N PUU, рJC40/N DOB, рJC40/N HANT и после селективного отбора колоний рекомбинантные клоны бактерий накапливали в присутствии изопропил-β-тиогактозида (ИПТГ), индуцирующего синтез рекомбинантных полипептидов.

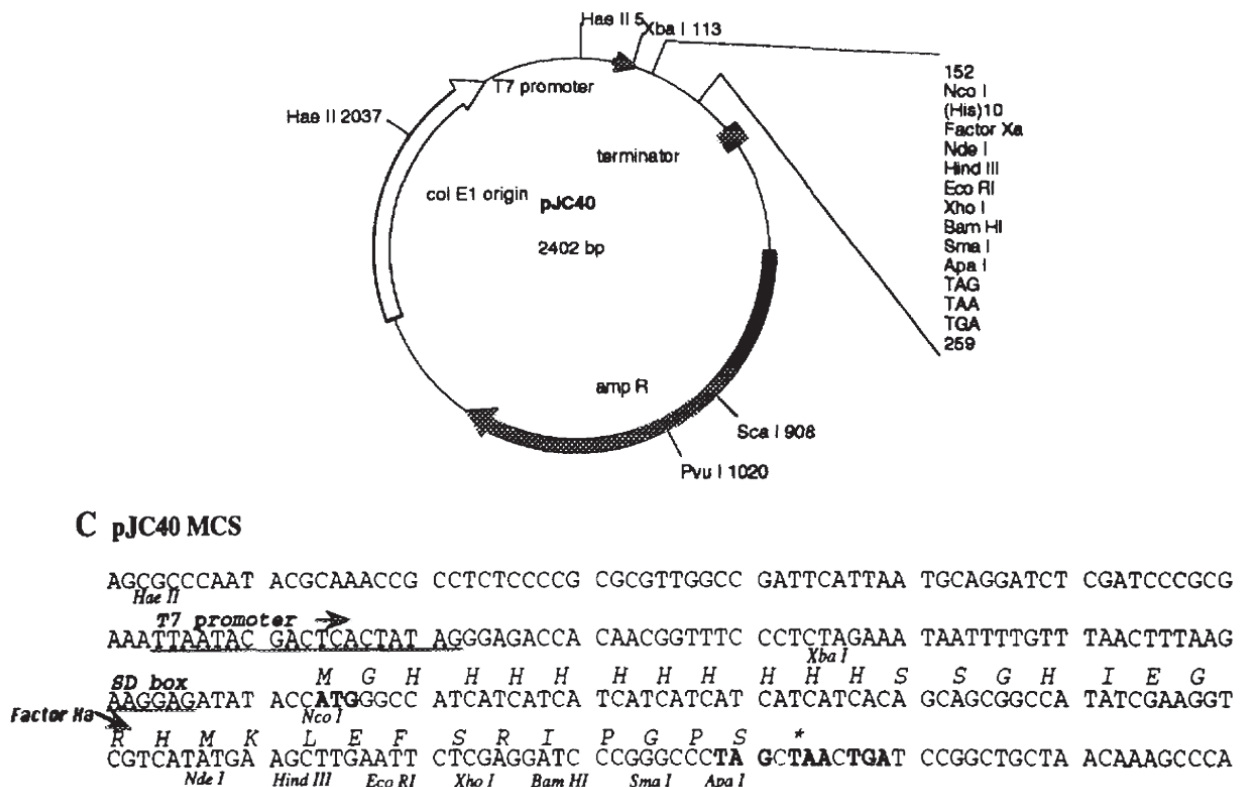


Рис. 1. Карта экспрессирующей плазмиды рJC40 [9]

Для получения рекомбинантных полипептидов, максимально очищенных от клеточных белков, использовали метод металлохелатной аффинной хроматографии. Этот метод основан на взаимодействии гистидиновых остатков рекомбинантных пептидов с иммобилизованными ионами металлов. Для очистки полипептидов использовали колонку HisTrap Chelating HP с иммобилизованными катионами Ni^{2+} . В процессе оптимизации метода было показано, что более полная солюбилизация полипептида и освобождение гистидинового конца происходят в денатурирующих условиях (в качестве денатурирующего агента использована 6М мочевины). В связи с этим все стадии аффинной хроматографии (связывание, отмывка и элюция рекомбинантного белка) выполнены в присутствии 6М мочевины. На рис. 2 представлены результаты электрофоретического анализа очищенных методом металлохелатной хроматографии препаратов рекомбинантных полипептидов вирусов Пуумала, Куркино, Хантаан.

Из рис. 2 видно, что полученные рекомбинантные полипептиды Пуумала, Куркино, Хантаан максимально очищены от бактериальных белков и распределяются в области, соответствующей рассчитанной молекулярной массе каждого белка, — 17, 16,5 и 16 кДа соответственно.

Метод иммунного блоттинга использовали для оценки специфичности полученных препаратов рекомбинантных полипептидов. Для

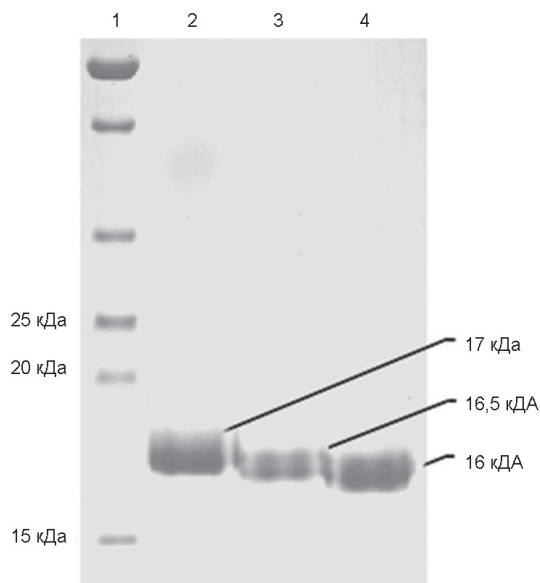


Рис. 2. Электрофоретический анализ рекомбинантных полипептидов вирусов Пуумала, Куркино, Хантаан: 1 — маркерные белки; 2 — рекомбинантный полипептид вируса Пуумала; 3 — рекомбинантный полипептид вируса Куркино; 4 — рекомбинантный полипептид вируса Хантаан

этого иммобилизованные на нитроцеллюлозную мембрану рекомбинантные полипептиды вирусов Пуумала, Куркино и Хантаан обрабатывали референс-сыворотками, содержащими антитела к данным вирусам, и сыворотками, не содержащими специфических антител (сыворотки крови доноров). Результаты исследований представлены на рис. 3. Оценку результатов осуществляли визуально. В результате

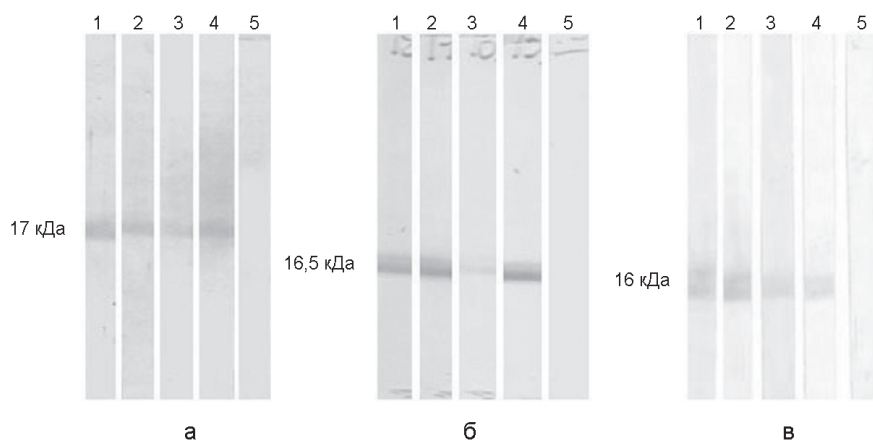


Рис. 3. Оценка антигенной специфичности рекомбинантных полипептидов вирусов Пуумала, Куркино, Хантаан: на нитроцеллюлозную мембрану иммобилизованы рекомбинантные полипептиды Пуумала (а), Куркино (б), Хантаан (в); дор. 1—4 — полипептиды, обработанные референс-сыворотками, содержащими антитела к вирусам Пуумала, Куркино, Хантаан; дор. 5 — полипептиды, обработанные сыворотками, не содержащими специфических антител

проведения реакции наблюдали полосы связывания коричневого цвета в области, соответствующей распределению иммобилизованных рекомбинантных полипептидов (антигенов) при наличии в сыворотке крови специфических антител к вирусам Пуумала, Куркино и Хантаан соответственно. В то же время рекомбинантные полипептиды, сорбированные на нитроцеллюлозной мембране, не взаимодействовали с компонентами нормальной человеческой сыворотки.

В результате проведенных исследований с применением методов генетической инженерии сконструированы гибридные плазмиды рJC40/N PUU, рJC40/N DOB, рJC40/N HANT, обеспечивающие экспрессию рекомбинантных полипептидов вирусов Пуумала, Куркино и Хантаан в прокариотической системе *E. coli*, штамм BL21 (DE3). Получены высокоочищенные рекомбинантные полипептиды, которые могут быть использованы в качестве антигенов для выявления специфических антител к возбудителям ГЛПС методом иммунного блоттинга и в других иммунобиологических тестах.

Контактная информация:

Семижон Павел Анатольевич — к. б. н., зав. лабораторией биотехнологии и иммунодиагностики особо опасных инфекций. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. +375 17 268-04-19.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. С. В., Е. П. С., Е. Г. Ф., П. А. С., А. А. И.

Сбор и обработка материала: Е. П. С., Е. Г. Ф., П. А. С., Е. Е. Г., Т. В. Ш., Т. К. Д.

Статистическая обработка данных: Е. П. С.

Написание текста: Е. П. С., Е. Г. Ф., Т. К. Д.

Редактирование: П. А. С., Е. А. Т., Т. В. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Schmaljohn C., Dalrymple J. Analysis of Hantaan virus RNA evidence for a new genus of Bunyaviridae. *Virology*. 1983; 131(2): 482—91.
2. Tkachenko E. A., Dzagurova T. K., Bernshteyn A. D. i dr. The current state of the problem of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Natsionalnye priority Rossii*. 2011; 2(5): 18—22. (in Russian)
3. Klempa B., Avsic-Zupanc T., Clement J., et al. Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: denition of genotypes and their characteristics. *Arch. Virol*. 2013; 158: 521—9.
4. Tkachenko E. A., Bernshteyn A. D., Dzagurova T. K. i dr. Actual problems of the modern stage of studying hemorrhagic fever with renal syndrome. *ZhMEI*. 2013; 1: 51—8. (in Russian)
5. Semizhon P. A., Fomina E. G., Shkolina T. V. i dr. Antigenic properties of recombinant polypeptide comprised of repetitive antigen relevant segment of nucleocapsid protein of hepatitis C virus. *Zdravookhranenie*. 2006; 11: 35—7. (in Russian)
6. Scheslenok E. P., Dubkov N. A., Shkolina T. V. i dr. Purification of the recombinant Puumala virus polypeptide expressed in bacterial *E. coli* cells by various liquid chromatography methods. *Sovremennye problemy infektsionnoy patologii cheloveka: sb. nauch. tr. Minsk*. 2014; 7: 239—44. (in Russian)
7. Laemmli U. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227: 680—5.
8. Yoshimatsu K., Arikawa J. Serological diagnosis with recombinant N antigen for hantavirus infection. *Virus Research*. 2014; 187: 77—83.
9. Clos J., Brandau S. pJC20 and pJC40 — Two High-Copy-Number Vectors for T7 RNA Polymerase-Dependent Expression of Recombinant Genes in *Escherichia coli*. *Prot. Express. Purific.* 1994; 5: 133—7.

Поступила 17.08.17.

ОПТИМИЗАЦИЯ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ С УЧЕТОМ ЕВРОПЕЙСКОГО ОПЫТА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Среди наиболее активно обсуждаемых проблем здравоохранения особое место занимает вопрос о совершенствовании медицинской помощи в стационарных условиях. Являясь фактически ключевым элементом системы здравоохранения, больницы потребляют (в разных странах) от 40 до 70% консолидированного бюджета здравоохранения; здесь трудится значительная часть врачебного и сестринского персонала. В условиях стационара оказывается большой объем специализированной медицинской помощи и реализуется абсолютное большинство высоких технологий. Как правило, на базах стационаров организуется работа университетских кафедр, наиболее активно ведется инновационная и внедренческая деятельность. В то же время стационарная помощь по сравнению с амбулаторной менее доступна для населения. Нигде в мире практически не решен вопрос о выборе оптимальной парадигмы соотношения помощи, оказываемой в амбулаторных и стационарных условиях. Общеизвестно, что одна из составляющих его решения — оптимизация работы стационаров, в основе которой должны лежать базисные принципы политики в области здравоохранения — доступность, качество и эффективность оказываемой помощи. В статье с использованием базы данных Европейского регионального бюро ВОЗ «Здоровье для всех» и официальных статистических сборников Министерства здравоохранения Республики Беларусь проанализированы некоторые тенденции развития медицинской помощи в условиях стационара, в том числе сложившиеся в Республике Беларусь.

Ключевые слова: здравоохранение, стационар, больничная помощь, реструктуризация, коечный фонд.

Improvement of the inpatient medical care is among the most actively discussed healthcare problems. Hospitals as a key element of the healthcare system consume 40% to 70% of the consolidated healthcare budget (in different countries); a considerable part of medical and nursing staff is employed there. A large volume of the specialized medical care is provided at inpatient settings with the majority of high technology interventions being done inpatient. As a rule, the departments of medical universities are located in inpatient settings and the innovative and implementation work is actively conducted there. At the same time, the inpatient care is often less available to the population as compared to the outpatient care. An optimum paradigm of the inpatient-to-outpatient care ratio is not proposed anywhere in the world. It is generally accepted that one of the components of solving this problem is the inpatient service activity optimization basing on the main principles of the healthcare policy — the provided care availability, quality and efficiency. In the article, the database of the WHO Regional Office for Europe "Health for All" and official statistical reports of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus are used in order to analyze some trends in developing the inpatient medical care (in the Republic of Belarus including).

Key words: healthcare, inpatient setting, hospital care, restructuring, bed fund.

HEALTHCARE. 2018; 4: 22—27.

OPTIMIZING INPATIENT MEDICAL CARE TAKING INTO ACCOUNT EUROPEAN EXPERIENCE

A. M. Vyazmin, A. Yu. Sokolov, M. V. Schaveleva, L. V. Shvab, S. F. Novitskaya

Смещение акцентов при оказании медицинской помощи со стационарного на амбулаторное звено, которое в ряде случаев может быть обозначено как деинституционализация, является одним из наиболее реализуемых, изучаемых и обсуждаемых вопросов развития здравоохранения. На практике это выражается прежде всего в действиях по сокращению и реструктуризации коечного фонда стационаров. В то же время необходимо отметить, что процессы, имеющие место в мировом здравоохранении и касающиеся «статуса» стационарной помощи, по ряду причин не получили единого во всех странах тренда. На постсоветском пространстве стационарная помощь, длительное время формировавшаяся в условиях гиперпатерна-

листской системы государственного здравоохранения СССР, играла более важную роль, чем в странах Восточной, Центральной и особенно Западной Европы, раньше других пришедших к осознанию экономической целесообразности сокращения коечного фонда. База данных Европейского регионального бюро ВОЗ «Здоровье для всех» [1] позволяет увидеть межгосударственные различия в вопросе сокращения количества больничных коек как в странах бывшего Советского Союза, так и в странах Западной и Восточной Европы (рис. 1—3).

В Западной Европе лидером по числу функционирующих коек выступает Германия, где подушевой показатель обеспеченности больничными койками в полтора раза выше, чем

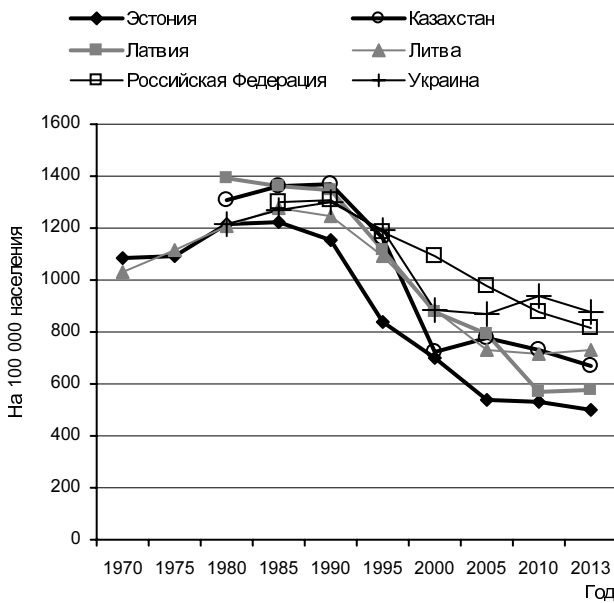


Рис. 1. Обеспеченность больничными койками некоторых постсоветских государств в 1970—2013 гг.

в среднем по ЕС. С конца 70-х — начала 80-х годов прошлого века большие сокращения (до 50%) коечного фонда произошли в Финляндии и Швеции. В среднем по странам Западной Европы за этот период сокращено до 20% коек [2]. В то же время в таких странах, как Великобритания, Дания и др., отмечен рост очередей на госпитализацию, вызванный сокращением числа коек. Применительно к этой ситуации в литературе появился термин «усыхание стационаров» [3]. В ряде европейских государств все отчетливее звучат призывы пересмотреть политику в отношении сокращения коечного фонда.

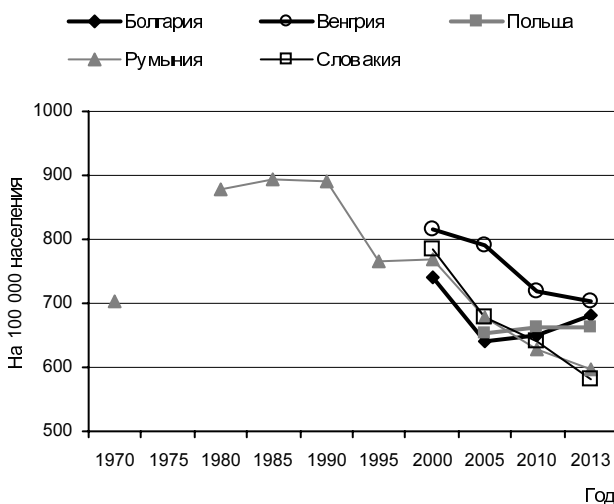


Рис. 3. Обеспеченность больничными койками некоторых государств Восточной Европы в 1970—2013 гг.

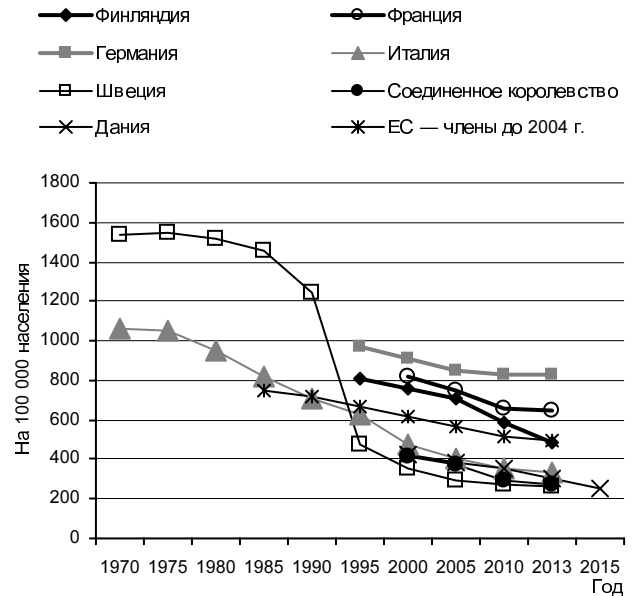


Рис. 2. Обеспеченность больничными койками некоторых государств Западной Европы в 1970—2015 гг.

В странах Восточной Европы, особенно на постсоветском пространстве, с изначально высоким уровнем государственного патернализма и «койкообеспеченности» сокращение численности больничных коек началось позже, чем в Западной Европе (см. рис. 3).

Вполне понятно, что по мере сокращения коечного фонда уменьшается и количество больниц (рис. 4). Естественно, тренды сокращения числа больниц не могут полностью совпадать с динамикой уменьшения числа больничных коек, но они позволяют составить представление о сроках и масштабах этого процесса в разных странах.

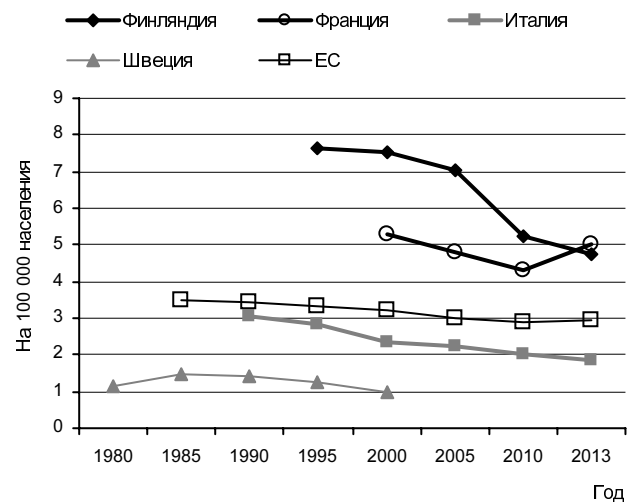


Рис. 4. Обеспеченность больничными организациями некоторых стран ЕС в 1980—2013 гг.

24 Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

В большинстве стран Европы параллельно с процессом сокращения коечного фонда и количества больниц происходила их реструктуризация. Нередко это выражалось в увеличении числа коек сестринского ухода в домах престарелых и инвалидов (рис. 5).

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о реальной потребности в больничных койках, которая зависит от множества факторов: уровня и структуры заболеваемости,

возрастно-половой структуры населения, развития медицинских технологий и др. Однако ни у кого не возникает сомнений: меры, направленные на сокращение и реструктуризацию больничных коек, являются неотъемлемой частью оптимизации медицинской помощи в современных условиях.

Прослеживая динамику изменения численности коечного фонда в Республике Беларусь за последние почти 40 лет, можно увидеть проявление двух разнонаправленных тенденций. Первая целиком отражала и продолжала патерналистскую политику и базировалась на основополагающих принципах советского здравоохранения. Данная тенденция, получившая развитие до начала 90-х годов прошлого века, характеризовалась увеличением коечного фонда как в абсолютных цифрах (со 120 785 коек в 1980 г. до 135 067 в 1990 г.), так и в интенсивных показателях (со 125,0 до 132,2 на 10 000 населения). С начала 90-х годов по настоящее время прослеживается генеральная направленность на уменьшение числа коек (табл. 1, 2).

Так, с 2010 г. по 2016 г. общее количество больничных коек (все ведомства) сократилось со 108 667 до 100 747 (то есть на 7,3%), или со 114,6 до 106,0 на 10 000 населения. Причем в большей степени сокращению подверглись койки терапевтического (на 12,8%) и хирургического (на 6,9%) профилей.

Таблица 1

Обеспеченность койками населения БССР/Республики Беларусь в 1980—2016 гг. (все ведомства, на 10 000 населения) [4]

Год	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2016
Количество коек на 10 000 населения	125,0	130,3	132,2	124,0	126,3	111,6	114,6	107,9	106,0

Таблица 2

Численность больничных коек по основным профилям в Республике Беларусь в 2010 и 2016 г. (все ведомства) [4]

Профиль коек	Год		Профиль коек	Год	
	2010	2016		2010	2016
Всего больничных коек	108 667	100 747			
в т. ч. терапевтические	29 616	25 847	дерматовенерологические	1834	1482
хирургические	17 502	16 309	психиатрические (без наркологических)	6605	5870
онкологические и радиологические	3815	3978	в т.ч. детские	380	410
гинекологические	4213	3798	наркологические	1770	1309
туберкулезные	5345	4645	неврологические	6581	5975
инфекционные	5006	4221	для беременных и рожениц	5381	5225
в т. ч. детские	2542	2118	сестринские	3358	4655
педиатрические	11 171	9689	паллиативной медицинской помощи	—	427
офтальмологические	1410	1334	медико-социальные	—	367
отоларингологические	1529	1404	прочие	3531	4212

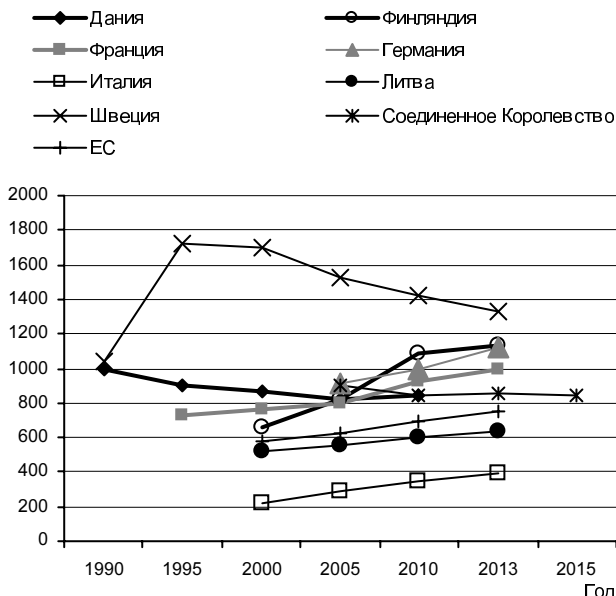


Рис. 5. Численность коек сестринского ухода в домах престарелых и инвалидов в некоторых странах европейского региона в 1990—2015 гг.

Следует подчеркнуть, что изменение числа коек, в частности их уменьшение, не является спонтанным. При этом чаще всего явно прослеживается происходящий параллельно процесс реструктуризации. Значительное сокращение (до 13,1%) претерпели фтизиатрические койки, что косвенно иллюстрирует успехи в реализации государственных программ «Туберкулез» и поиске адекватных организационных технологий оказания помощи при данной патологии. Также в указанный период на 11,4% сокращено количество психиатрических коек для взрослых [4].

Реструктуризация коечного фонда проявляется и в контексте видовых характеристик медицинской помощи. Так, за 6-летний период число сестринских коек возросло на 38,6%, коек медико-социальной медицинской помощи — с 0 до 367, паллиативной медицинской помощи — с 0 до 427 [4].

Можно утверждать, что, даже принимая во внимание накопленный опыт адекватных структурных изменений коечного фонда, здравоохранение республики находится только в начале этого пути. При этом если совершенствование структуры с точки зрения заболеваемости — обычная практика, то процесс увеличения доли коек для оказания медико-социальной и паллиативной медицинской помощи, а также сестринских коек требует дальнейшего развития. В мире существуют различные модели структурного соотношения коек в соответствии с принадлежностью к разным видам медицинской помощи: специализированной, высокотехнологичной, медико-социальной и паллиативной. В силу демографических изменений все большая часть коек в этих моделях предполагается для организации деятельности программ медико-социальной и паллиативной медицинской помощи.

Следует отметить, что системы здравоохранения находятся в состоянии перманентного совершенствования, поиска оптимальных путей решения сложнейших задач, стоящих перед ними [5]. Именно в этой связи в большинстве стран сегодня обсуждаются три основных направления преобразований. Первое направление — эффективное использование ресурсов здравоохранения и прежде всего коечного фонда стационаров. Второе базовое направление формулируется как организация движения денежных средств в пределах системы здравоохранения с целью стимулирования рентабель-

ности работы организаций здравоохранения при одновременном повышении доступности медицинской помощи и качества медицинских услуг. Третье направление связано с сокращением и реструктуризацией коечного фонда при одновременном повышении роли амбулаторного компонента. Такой подход к определению стратегических направлений преобразований основывается на триединстве базовых принципов: доступность, качество и эффективность медицинской помощи.

Для выбора варианта действий и приведения системы в наилучшее (оптимальное) состояние необходима постоянная оптимизация деятельности здравоохранения. Строго говоря, все векторы совершенствования медицинской помощи в условиях стационара подпадают под значение термина «оптимизация» и фактически отражают его содержание:

- сокращение и реструктуризация коечного фонда;
- эффективное использование коечного фонда;
- ресурсосбережение;
- преемственность стационара и амбулаторной сети;
- показания к госпитализации и контроль за соблюдением этих показаний;
- формирование оптимальной системы кадрового обеспечения;
- другое.

Оптимизация работы стационара прежде всего связана с повышением эффективности использования коечного фонда. Приоритетный вектор — повышение интенсивности диагностического, лечебного и реабилитационного процессов в условиях стационаров. Постоянная работа в этом направлении позволила добиться в различных странах ЕС сокращения средней продолжительности пребывания в стационаре до 4—10 дней (рис. 6), а в стационаре для лечения острой патологии — до 3,5—7,5 дня.

В Республике Беларусь объемы медицинской помощи и средние сроки лечения в стационарах государственных организаций здравоохранения регламентируются нормами и нормативами, устанавливаемыми Министерством здравоохранения. Так, ежегодно утверждаются среднереспубликанские нормативы объемов медицинской помощи, предоставляемой гражданам государственными организациями здравоохранения системы Министерства здравоохранения Республики Беларусь

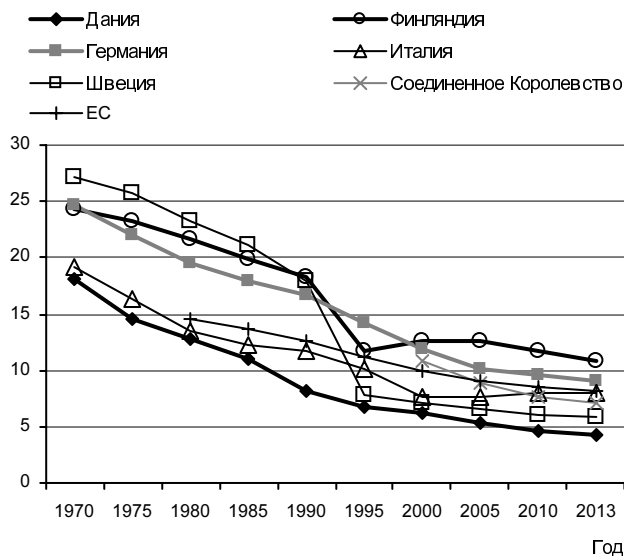


Рис. 6. Динамика средней продолжительности пребывания в стационаре в ряде стран европейского региона (дни) в 1970—2013 г. (все виды стационаров)

за счет средств бюджета. Они содержат такие регламентирующие показатели, как число проведенных койко-дней и средняя длительность лечения, которые служат основой для планирования территориальных нормативов объемов медицинской помощи в условиях стационара. Утверждаемый норматив средней длительности лечения несколько выше, чем в большинстве стран ЕС и применительно к койкам разной длительности пребывания колеблется от 8,5 до 9,25 дня [6]. Сроки лечения при конкретных заболеваниях регламентируются клиническими протоколами ведения пациентов, также утверждаемыми Министерством здравоохранения.

Регламентируется и структурный компонент больничной помощи. Министерство здравоохранения определило районным больницам примерные нормативы по введению профильных коек в соответствии с численностью обслуживаемого населения. Так, при численности населения района до 20 000 человек в структуру коечного фонда больничных организаций районного уровня должны входить шесть профилей коек: терапевтические, хирургические, педиатрические, гинекологические, реанимационные и сестринские. Введение других профильных коек целесообразно по мере увеличения численности населения района: инфекционные — более 20 000 человек; неврологические — более 30 000 человек и т. д. [7]. При этом необходимо учитывать территориальную структуру заболеваемости и другие факторы,

влияющие на величину потребности в медицинской помощи, а представленные выше примерные нормативы должны рассматриваться как средство ресурсосбережения — один из главных компонентов системы управления эффективностью и качеством медицинской помощи.

Важную роль в обеспечении доступности, особенно сельскому населению республики, специализированной медицинской помощи, оказываемой в условиях стационара, сыграла проведенная реструктуризация медицинской помощи по уровням ее оказания в соответствии с Концепцией развития здравоохранения Республики Беларусь на 2003—2007 гг. [8]. В результате система оказания медицинской помощи в Республике Беларусь представлена четырьмя территориальными технологическими уровнями: 1-й — районный, 2-й — межрайонный (городской), 3-й — областной, 4-й — республиканский. Межрайонные центры специализированной медицинской помощи — база для поддержания должного уровня медицинской помощи в первую очередь по социально значимой патологии.

Преимуществом в деятельности больниц и других организаций здравоохранения позволяет решить по крайней мере две задачи: повысить доступность, качество и эффективность стационарного лечения и направить не нуждающихся в нем в другие медицинские учреждения. Акцентируя внимание на преемственности, мы добиваемся не только медицинского и социального, но и конкретного экономического эффекта от деятельности системы здравоохранения. В процессе реализации принципа преемственности одной из основных точек соприкосновения является комплекс отношений между амбулаторными организациями здравоохранения, службой скорой помощи и больницами. Именно они задают логику маршрута пациента [9]. Строго говоря, все показания к госпитализации можно выразить в четырех обобщающих позициях, включающих необходимость проведения интенсивной терапии, постоянного врачебного наблюдения, сложных диагностических и лечебных мероприятий, проведение которых невозможно в амбулаторных условиях, оперативного вмешательства. Нередки случаи, когда осуществляется госпитализация пациентов без достаточных оснований [7, 9, 10]. Серьезную проблему представляет госпитализация по социальным показаниям, которая в разных странах достигает 30—45% от всех случаев госпитализации.

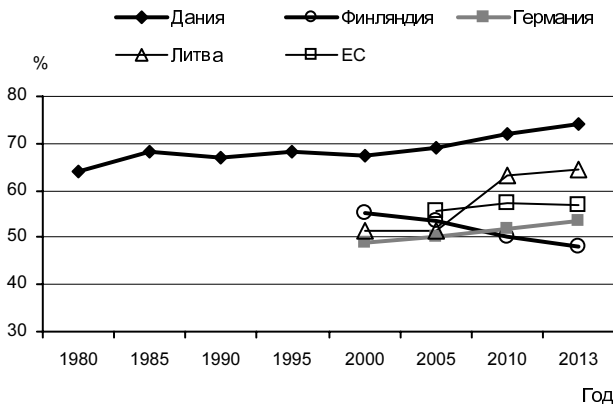


Рис. 7. Доля врачей, работавших в стационарах, в некоторых странах европейского региона в 1980—2013 гг.

Среди причин госпитализации по социальным показателям преобладают ограниченные возможности службы социальной защиты населения, недостаточное количество коек и отделений медико-социальной помощи, а также невысокая платежеспособность части населения.

Важной проблемой является утвержденная нормативными документами зависимость «штаты — койки». Практика многих десятилетий развития стационарной помощи в Советском Союзе утвердила зависимость количества штатных должностей от числа больничных коек. Сокращение коек автоматически ведет к сокращению ставок врачей и медицинских сестер. В такой ситуации проблематично осуществлять интенсификацию лечебно-диагностического процесса. Заметим, что в ряде стран ЕС при сокращении коечного фонда больниц доля врачей стационаров не уменьшается (рис. 7). Вместе с тем такое соотношение зависит в том числе и от сложившейся системы организации оказания медицинской помощи в данных странах. Поскольку понимание проблемы существует, поиск адекватных механизмов ее решения мог бы стать примером оптимизации системы кадрового обеспечения.

Подводя итоги, считаем важным отметить, что здравоохранение Республики Беларусь находится в состоянии перманентной модернизации, что характеризует его как живую саморегулируемую систему. Медицинская помощь, оказываемая в стационарных условиях, находится в тренде изменений, диктуемых непрерывно происходящим процессом оптимизации отрасли [11]. Это позволяет обеспечивать ее доступность, качество и эффективность для населения нашей страны.

Контактная информация:

Вязьмин Александр Михайлович — профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения. Белорусская медицинская академия последипломного образования. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, корп. 3; сл. тел.: +375 17 331-44-82.

Участие авторов:

Концепция и дизайн: А. М. В., А. Ю. С., М. В. Щ.
Написание текста: А. М. В., А. Ю. С., Л. В. Ш., С. Ф. Н.
Редактирование текста: М. В. Щ., С. Ф. Н.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Database of the WHO Regional Office for Europe «Health for all» (HFA — DB) July 2016. Available at: http://data.euro.who.int/hfad/shell_ru.html. (in Russian)
2. McKee M. Reducing hospital beds: what are the lessons to be learned? *Evropeyskaya observatoriya po sistemam i politike zdavookhraneniya*. 2004; 6. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/108848/E85032.pdf?ua=1. (in Russian)
3. Kaygorodova T. V., Mikheyev P. A. Restructuring the inpatient care: обзор Dokumentacionnogo centra VOZ. *Informacionnyy byulleten dlya rukovoditeley zdavookhraneniya*. 2006; 21. Available at: <http://whodc.mednet.ru/ru/component/attachments/download/25.html>. (in Russian)
4. Public Health in the Republic of Belarus: oficialnye statisticheskie sborniki za 2000—2015 gg. Minsk: GU RNMB. (in Russian)
5. Mladovsky Ph., Srivastava D., Cylus J. i dr. Health policy responses to the financial crisis in Europe. *Evropeyskaya observatoriya po sistemam i politike zdavookhraneniya*. 2012. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/185056/e96643-final-Rus.pdf?ua=1. (in Russian)
6. On national average standards of medical care volumes provided to citizens by state healthcare organizations of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus from budget funds for...: prikazy Ministerstva zdavookhraneniya Respubliki Belarus za 2003 — 2016 gg. (in Russian)
7. Zharko V. I. About the results of the work of healthcare bodies and organizations of the Republic of Belarus in 2013 and the main activities for 2014. *Voprosy organizacii i informatizacii zdavookhraneniya*. 2014; 1: 4—15. (in Russian)
8. Public health development concept in the Republic of Belarus for 2003—2007: Postanovlenie Soveta Ministrov Respubliki Belarus ot 08.10.2003 № 1276. (in Russian)
9. Zharko V. I. About the results of the work of healthcare bodies and organizations of the Republic of Belarus in 2014 and the main activities for 2015. *Voprosy organizacii i informatizacii zdavookhraneniya*. 2015; 1: 4—16. (in Russian)
10. On approving the indications for hospitalizing patients to healthcare organizations: prikaz Ministerstva zdavookhraneniya Respubliki Belarus ot 09.09.2009 № 865 (v red. prikaza Minzdrava ot 23.01.2010 № 53). (in Russian)
11. About the results of the work of healthcare bodies and organizations of the Republic of Belarus in 2016 and the main activities for 2017: postanovlenie kollegii Ministerstva zdavookhraneniya Respubliki Belarus ot 25.01.2017 № 1.1. (in Russian)

Поступила 11.07.17.



А. В. ВОРОБЕЙ, Е. И. ВИЖИНИС, В. С. КАМЫШНИКОВ, Т. М. ЮРАГА

ВЫБОР МОДЕЛИ ОСТРОГО НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА У КРЫС

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Создать экспериментальную модель острого некротизирующего панкреатита (ОНП) у крыс, воспроизводящую процессы, происходящие в организме заболевшего человека.

Материал и методы. Для разработки экспериментальной модели ОНП использовали 16 особей крыс SD категории SPF в возрасте 12—14 нед. Их разделили на 4 группы по 4 животных в каждой.

Результаты. Разработана экспериментальная модель ОНП у крыс. Достоверные признаки панкреонекроза, подтвержденные лабораторными и морфологическими исследованиями, получены при одномоментной перевязке билиопанкреатического протока у места его впадения в двенадцатиперстную кишку. Эксперимент подтвердил этапность развития острого панкреатита (отек, инфильтрация, некроз), подобно происходящему в организме заболевшего человека.

Заключение. Разработанная экспериментальная модель ОНП может быть рекомендована для дальнейшего исследования патофизиологических изменений в организме животных, а также оценки эффективности методов диагностики и лечения данной формы патологии.

Ключевые слова: острый некротизирующий панкреатит, билиопанкреатический проток, экспериментальная модель.

Objective. To simulate a model of acute necrotizing pancreatitis (SNPS) in rats reproducing the processes occurring in the body of a sick person.

Materials and methods. To simulate a model of SNPS we used 16 individuals of SD rats of the categories SPF at the age of 12—14 weeks. They were divided into 4 groups four animals in each.

Results. An experimental model of acute necrotizing pancreatitis in rats was elaborated. Reliable signs of pancreatic necrosis confirmed by the laboratory and morphological studies were obtained by a single-step ligation of the biliopancreatic duct in the place of its confluence into the duodenum. The experiment confirmed the stages of development of acute pancreatitis (edema, infiltration, necrosis) similar those in the body of a sick person.

Conclusion. The experimental model of SNPS elaborated may be recommended to be used in future investigations of pathophysiological changes in a animal's organism as well as for evaluating the effectiveness of diagnostic and treatment methods in case of this form of pathology.

Key words: acute necrotizing pancreatitis, biliopancreatic duct, experimental model.

HEALTHCARE. 2018; 4: 28—32.

CHOICE OF MODEL OF ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS IN RATS

A. V. Vorobei, E. I. Vighinis, V. S. Kamyshnikov, T. M. Yuraga

Острый некротизирующий панкреатит (ОНП) остается актуальной проблемой неотложной хирургии. По темпам роста заболеваемости ОНП опережает другие неотложные заболевания органов брюшной полости. В 35—45% случаев развитие острого панкреатита принимает деструктивный характер, и именно эта часть пациентов обуславливает высокую общую и послеоперационную летальность [1—3]. Недостаточная эффективность существующих методов диагностики и лечения, непредсказуемый исход заболевания, высокая летальность требуют поиска новых способов лечения и профилактики развития фатальных осложнений. Без экспериментальных исследований выполнить эту задачу практически невозможно.

История создания экспериментальной модели острого панкреатита насчитывает более 150 лет. Первую модель в 1856 г. предложил С. Вернар, который воспроизводил ОНП путем введения в проток поджелудочной железы (ПЖ) кроликов смеси оливкового масла и желчи [4]. Существует множество способов воздействия на различные виды подопытных животных, однако модели, идеально воспроизводящей некротизирующий панкреатит у человека, не создано.

Для понимания многообразия авторских предложений мы разделили существующие методики создания модели ОНП следующим образом: механические (травматические), обтурационные (гипертензионные), сосудистые,

физические, медикаментозные, комбинированные.

Широкое распространение получили механические (травматические) модели ОНП. Для воспроизведения ОНП осуществляли механическое раздавливание различных участков ПЖ [5], локальную криодеструкцию [6].

В целях усиления эффекта некроза дополнительно вводят различные фармацевтические препараты и микробные взвеси в различной комбинации [7]. В. А. Горский и соавт. сообщили о достоверном возникновении панкреонекроза при дополнительном внутрибрюшинном введении раствора церулеина после механического воздействия на ПЖ [4]. Имеются данные о применении для этих целей пилокарпина, простигмина, растворов гидрохлористой кислоты, этилового спирта и др. [8, 9]. Относительными недостатками механических методов моделирования ОНП являются неопределенность степени механического воздействия на ткань ПЖ, время экспозиции, зоны применения силы.

Для создания сосудистой модели ОНП применяют перевязку магистральных и периферических артерий и вен ПЖ, их селективную ангиоэмболизацию с целью создания очаговых ишемических некрозов, являющихся основой развития данного заболевания. Сосудистые модели ОНП относительно сложны для воспроизведения. Перевязка периферических сосудов ПЖ крайне редко вызывает развитие панкреонекроза. Одномоментная перевязка магистральных артерий и вен, как правило, приводит к острой ишемии, тотальному некрозу и гибели животного на 2—3-и сутки после операции.

Отдельно следует отметить попытки создания алкогольной модели ОНП. Для ее получения выполняли длительное (более 3 мес) кормление животных с добавлением 10% раствора этилового спирта вместо воды, обкалывание ПЖ этанолом, внутривенное его введение. Изолированное применение растворов этанола не приводило к развитию некроза ПЖ.

Физические модели очагового ОНП предлагали создавать путем воздействия на ткань железы низкочастотным ультразвуком с различными параметрами колебаний, лазерным облучением.

Обтурационно-гипертензионные методы воспроизведения ОНП основаны на обтурации (вре-

менной или постоянной) выводного протока ПЖ путем его лигирования, клипирования или пересечения, а также путем введения в проток различных веществ. Предполагается, что избыточный объем вводимых растворов повысит давление во внутривенных протоках, вызовет отек, ишемию и некроз паренхимы ПЖ. В некоторых исследованиях обструкцию и ишемию вызывали введением в протоки ПЖ латекса, неопрена, медицинского клея и других быстроотвердевающих полимеров. В комбинированных методиках создания модели ОНП обтурацию дополняли введением ферментов секретина, панкреозимина, трипсина и биологических сред (крови, желчи, желудочного сока) [10, 11]. Одним из первых создателей экспериментальной модели ОНП в Беларуси был сотрудник кафедры хирургии БелГИУВ Г. И. Аскальдович, который в диссертационном исследовании воспроизводил панкреонекроз у подопытных животных введением в панкреатический проток смеси крови и желчи [12].

При выборе метода моделирования ОНП мы использовали собственный клинический опыт. Наиболее тяжелые формы заболевания у пациентов с преимущественным поражением головки ПЖ сопровождались развитием механической желтухи. Мы усовершенствовали способ обтурации и предложили перевязывать билиопанкреатический проток у места его впадения в двенадцатиперстную кишку, что предполагает большую аналогию экспериментальной модели с «головчатой» клинической формой ОНП.

Выбор крыс в качестве подопытных животных соответствует данным отечественных и зарубежных исследователей, считающих приемлемым их использование для создания модели ОНП и разработки новых методов лечения.

Цель исследования — создать экспериментальные модели ОНП у крыс путем травматического воздействия на ткань железы, селективного клипирования панкреатобилиарных сосудов, обтурации протока ПЖ и билиопанкреатического протока у места впадения его в двенадцатиперстную кишку и выбрать оптимальный вариант для дальнейшего изучения.

Материал и методы

Для разработки экспериментальной модели ОНП использовали 16 особей крыс SD категории SPF в возрасте 12—14 нед. Их разделили

на 4 группы по 4 животных в каждой. Эксперимент проводили в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Инвазивные вмешательства и выведение из эксперимента осуществляли под общей анестезией с внутривенным введением 3% раствора натрия тиопентала (70 мг/кг). Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе питания. Схема проведения эксперимента представлена на рис. 1 (цв. вклейка).

Животных наркотизировали и фиксировали в положении на спине. Брюшную полость вскрывали из срединного доступа. Выполняли один из вариантов создания модели. Брюшную полость ушивали наглухо. Выведение из эксперимента осуществляли через 4, 24, 48 и 72 ч соответственно. Животных при этом обескровливали. Кровь забирали для исследования. Полученную из нее сыворотку использовали для определения содержания билирубина, креатинина, С-реактивного белка, активности аланин- и аспаратаминотрансфераз (АЛТ, АСТ), альфа-амилазы. В моче определяли уровень альфа-амилазы и креатинина.

Активность ферментов измеряли кинетическими методами. Креатинин — кинетически по цветной реакции Яффе, билирубин — колориметрическим диазометодом (Ендрашика — Клегхорна — Грофа, 1938), концентрацию С-реактивного белка определяли иммунотурбидиметрическим методом.

После этого выполняли забор органов для морфологического исследования. Извлекали ПЖ с селезенкой и фиксировали в 10% растворе формалина. Предварительно окрашенные гематоксилином и эозином срезы органов исследовали методом световой микроскопии.

Травматическая модель ОНП. Извлекали двенадцатиперстную и поперечноободочную кишку, селезенку. Паренхиму ПЖ раздавливали

зажимом Кохера в трех точках с захватом панкреатического протока путем одномоментного сжатия браншами инструмента (рис. 1, а, цв. вклейка).

Сосудистая модель ОНП. После выделения органокомплекса сосудистым инструментом пережимали панкреатодуоденальную артерию и вену. Брюшную полость ушивали, не извлекая сосудистый зажим (рис. 1, б, цв. вклейка).

Лигирование протока ПЖ. После выделения ПЖ выполняли лигирование протока железы синтетической нитью 3/0 на уровне его пересечения с нижней полой веной (рис. 1, в, цв. вклейка).

Перевязка билиопанкреатического протока. Для получения данной модели ОНП перевязывали общий желчный проток непосредственно у места впадения в двенадцатиперстную кишку (рис. 1, г; 2, цв. вклейка).

Результаты и обсуждение

Результаты эксперимента оценивали по клиническим проявлениям (изменение поведения животных), данным визуального осмотра (аутопсия), лабораторного и морфологического исследований. Схема проведения эксперимента и его результаты представлены в табл. 1.

Клинические, лабораторные и морфологические изменения выявили только у животных с лигированием билиопанкреатического протока. Одна крыса из 2-й группы (клипирование сосудов) погибла на 3-и сутки от начала эксперимента. На аутопсии выявлен некроз и перфорация стенки двенадцатиперстной кишки с развитием перитонита. Произошло это, вероятно, вследствие прижизненной дислокации сосудистого зажима.

Клинические проявления. Существенных изменений в поведении животных первых трех групп на протяжении эксперимента не было. У животных 4-й группы поведение начало меняться через 1 сут от начала эксперимента:

Таблица 1

Условия проведения эксперимента

Группа	Вид воздействия на ПЖ	Сроки выведения из эксперимента			
		4 ч	24 ч	48 ч	72 ч
1-я	Раздавливание участка железы	↓	↓	↓	↓
2-я	Временное клипирование сосудов ПЖ	↓	↓	0	↓
3-я	Лигирование протока ПЖ	↓	↓	↓	↓
4-я	Лигирование билиопанкреатического протока	↓	↑	↑	↑

Примечание. ↓ — отсутствие клинических, лабораторных и морфологических изменений; 0 — гибель подопытного животного; ↑ — имеются клинические, лабораторные и морфологические изменения.

снизилась активность, уменьшилось количество съеденного корма. Указанные явления продолжали нарастать к моменту завершения эксперимента.

Визуальные изменения. Во время аутопсии визуально оценивали изменения органов брюшной полости. У животных 1—3-й групп (за исключением погибшей от перитонита крысы) видимых изменений органов брюшной полости, подобных панкреонекрозу, не выявили. В 4-й группе через 4 ч изменения органов брюшной полости не обнаружены. Через 24 ч в брюшной полости отметили отек ПЖ, появились единичные очаги стеатонекрозов. Через 48 ч выявили нарастание отека ПЖ, увеличение очагов стеатонекрозов. Через 72 ч в брюшной полости отмечалось большое количество светлого выпота (рис. 3, а, цв. вклейка), увеличение селезенки (рис. 3, б, цв. вклейка), распространение очагов стеатонекрозов на париетальную брюшину. ПЖ была отечной, серо-зеленого цвета (рис. 3, в, цв. вклейка).

Лабораторные исследования. У животных 1—3-й групп существенных изменений биохимических показателей в сыворотке крови и моче не выявлено. Кровь и мочу у крысы, погибшей от перитонита, не исследовали. Полные данные выполненного лабораторного исследования крови у животных 4-й группы приведены в табл. 2.

Таким образом, у животных из 4-й группы через 4 ч после перевязки билиопанкреатического протока отмечалось увеличение активности альфа-амилазы в сыворотке крови в

1,5 раза — 913,9 ЕД/л ($p < 0,001$), уровня билирубина в 1,2 раза — 1,91 мкмоль/л ($p < 0,0002$). Наибольшие изменения биохимических показателей выявлялись через 24 ч после перевязки протока: активность АСТ повысилась в 3,5 раза ($p < 0,001$). Наблюдался пиковый рост (в 16,6 раза) уровня альфа-амилазы — 10 149 ЕД/л ($p < 0,001$), значительно увеличился уровень билирубина, содержание креатинина (в 3 раза) — 310,7 мкмоль/л ($p < 0,001$).

Через 48 ч сохранялся лишь высокий уровень альфа-амилазы в сыворотке крови (увеличение в 1,4 раза) — 855,6 ЕД/л ($p < 0,001$). Все остальные лабораторные показатели нормализовались.

Через 72 ч продолжался рост (в 2,2 раза) уровня альфа-амилазы — 1373,0 ЕД/л ($p < 0,001$); остальные показатели оставались в пределах нормы.

Изменения активности альфа-амилазы и содержания креатинина в моче указаны в табл. 3.

Морфологическое исследование. Существенных морфологических изменений ПЖ у животных из 1—3-й групп не выявлено. При гистологическом исследовании препаратов ПЖ у животных 4-й группы через 4 ч морфологических изменений не обнаружено. Через 24 ч отмечались признаки интерстициального отека, лейкоцитарной инфильтрации, нарушения внутритканевого кровообращения (рис. 4, а, цв. вклейка). Через 48 ч на фоне нарастающего интерстициального отека и лейкоцитарной инфильтрации появились очаги жировых некрозов (рис. 4, б, цв. вклейка). Через 72 ч на фоне

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у животных 4-й группы

Срок выведения из эксперимента, ч	CRP, мг/л [8,2—10,1]	АЛТ, ЕД/л [110,0—140,0]	АСТ, ЕД/л [72,0—196,0]	Альфа-амилаза, ЕД/л [489,0—609,0]	Билирубин, мкмоль/л [0,0—1,67]	Креатинин, мкмоль/л [68,0—104,0]
4	13,4	83,6	136,4	913,9	1,91	61,7
24	21,2	79,4	338,6	10149	33,9	310,7
48	16,7	33,9	127,8	855,6	1,14	34,2
72	11,7	41,2	135,9	1373,0	1,61	77,4

Примечание. CRP — С-реактивный белок.

Таблица 3

Биохимические показатели мочи у животных 4-й группы

Срок выведения из эксперимента, ч	Альфа-амилаза, ЕД/л	Креатинин, мкмоль/л
4	2477	19,6
24	20326	37,5
48	4504	26,9
72	3053	22,8

вышеописанных изменений наблюдались гистологические признаки прогрессирующего некроза ткани ПЖ, прогрессирование жирового некроза (рис. 4, в, цв. вклейка).

Таким образом, травматическое воздействие на ткань ПЖ путем ее раздавливания кровоостанавливающим зажимом, пережатие панкреатодуоденальных сосудов, изолированная перевязка панкреатического протока не привели в проведенном экспериментальном исследовании к развитию ОНП у животных.

Достоверные признаки ОНП, подтвержденные лабораторными и морфологическими исследованиями, получены при одномоментной перевязке билиопанкреатического протока у места его впадения в двенадцатиперстную кишку. При этом возникала этапность развития ОНП (отек, инфильтрация, жировой некроз) подобно патофизиологии ОНП у человека.

Разработанная экспериментальная модель ОНП может быть рекомендована для дальнейшего углубленного исследования патофизиологических изменений в организме животных, а также оценки эффективности методов диагностики и лечения данной формы патологии.

Контактная информация:

Воробей Александр Владимирович — член-корр. НАН Беларуси, д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;
сл. тел. +375 17 265-22-13.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. В. В., В. С. К., Е. И. В.

Сбор и обработка материала: Е. И. В., Т. М. Ю.

Статистическая обработка данных: Е. И. В., Т. М. Ю.

Написание текста: Е. И. В., А. В. В.

Редактирование: А. В. В., В. С. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Andryushchenko D. V., Mogilevany V. A., Andryushchenko V. P. Acute pancreatitis: priority components of complex surgical treatment from the standpoint of modern scientific research. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2013; 2(06): 121—5. (in Russian)
2. Darvin V. V., Onishchenko S. V., Krasnov E. A. i dr. Acute destructive pancreatitis: modern surgical treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014; 4: 76—81. (in Russian)
3. Litvin A. A., Khoha V. M., Lurie V. N. Current trends in the surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis, infected with pancreatic necrosis. *Novosti khirurgii*. 2011; 5(19): 138—46. (in Russian)
4. Gorskiy V. A., Agapov M. A., Leonenko I. V. i dr. Experimental model of pancreatonecrosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014; 1(19): 103—9. (in Russian)
5. Vinnik Yu. S., Shestakova L. A., Teplyakova O. V. i dr. The experimental model of a primarily infected pancreatic necrosis. *Novosti khirurgii*. 2013; 3(21): 3—8. (in Russian)
6. Doroshkevich S. V., Doroshkevich E. Y. Experimental modeling of acute pancreatitis. *Novosti khirurgii*. 2008; 2(16): 14—21. (in Russian)
7. Ushkevich A. L., Zhandarov K. N., Prokopchik N. I. Modeling of acute destructive pancreatitis. *parapancreatitis in an experiment*. *Novosti khirurgii*. 2010; 2(18): 8—14. (in Russian)
8. Zhidkov S. A., Korik V. E., Klyujko D. A. i dr. The possibilities of using direct oximetry for assessing the state of the pancreas in acute pancreatitis in an experiment. *Novosti khirurgii*. 2010; 3(18): 9—16. (in Russian)
9. Liu Z. H., Peng I. S., Li C. I. A simple taurocholate-induced model of severe acute pancreatitis in rats. *World J. Gastroenterol*. 2009; 15(45): 5732—9.
10. Su K. H., Cuthbertson C., Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2006; 8(4): 264—86.
11. Wan M. H., Huang W., Latawiec D., et al. Review of experimental animal models of biliary acute pancreatitis and recent advances in basic research. *HPB (Oxford)*. 2012; 14(2): 73—81.
12. Askaldovich G. I. Comparative characteristics of some methods of treatment of acute pancreatitis. *Avtoreferat diss. kand. med. nauk. Baranovich. Minsk*; 1970. (in Russian)
13. Zinenko D. Yu., Suhina T. V. Changes in the structure of the pancreas in conditions of modeling experimental acute pancreatitis. *Morfologiya*. 2010; 1(4): 17—21. (in Russian)

Поступила 01.11.17.



Л. В. ШАЛЬКЕВИЧ, А. И. КУДЛАЧ

ОКСКАРБАЗЕПИН В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлен обзор литературы, посвященный использованию лекарственного средства «Оскарбазепин» в лечении эпилепсии у детей. Установлено, что окскарбазепин имеет высокую эффективность и хорошую переносимость, что позволяет активно использовать его в качестве препарата первого и второго выбора в лечении эпилепсии у детей. Вследствие особенностей метаболизма препарат минимально взаимодействует с другими противозепилептическими средствами, поэтому может применяться как в моно-, так и в комбинированной терапии. Наибольшая эффективность окскарбазепина показана в лечении фокальных, вторично генерализованных (билатеральных тонико-клонических) и генерализованных тонико-клонических приступов. Побочные явления при использовании окскарбазепина менее выражены, чем при других противозепилептических средствах.

Ключевые слова: окскарбазепин, эпилепсия, дети.

The article presents a literature review devoted to oxcarbazepine use in managing childish epilepsy. Oxcarbazepine has been determined to be highly efficient and well tolerable. It allows use the drug as a medicine of the first and the second choice in managing childish epilepsy. This drug may be administered both in mono- and in combination therapy thanks to the child's metabolic peculiarities and to the medicine minimal interacts with other anticonvulsants. The highest effectiveness of oxcarbazepine is shown in curing focal, secondary generalized (bilateral tonic-clonic) and generalized tonic-clonic seizures. Side effects of oxcarbazepine are less evident than with other anticonvulsants.

Key words: oxcarbazepine, epilepsy, children.

HEALTHCARE. 2018; 4: 33—39.

OXCARBAZEPINE IN MANAGING EPILEPSY: EFFECTIVENESS AND SAFENESS FOR CHILDREN

L. V. Shalkevich, A. I. Kudlach

Эпилепсия считается одной из наиболее распространенных хронических неврологических патологий. Представленность этого заболевания в общей популяции составляет 0,5—1,0% [34, 57]. У детей эпилепсия встречается чаще, чем у взрослых, и наблюдается у 4—5% [4], а общая заболеваемость среди пациентов от рождения до 16 лет достигает 40 случаев на 100 000 детей в год [50]. Характерной особенностью данного заболевания является потребность в продолжительной, иногда пожизненной, медикаментозной терапии при помощи противозепилептических лекарственных средств (ПЭЛС).

До 1993 г. выбор ПЭЛС был ограничен и представлен лекарственными средствами первого поколения (фенобарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, вальпроат и этосуксимид). Среди них вальпроат, карбамазепин и фенобарбитал являются наиболее эффективными и широко применяемыми препаратами для лечения многих форм эпилепсии [22]. В случаях

когда пациент резистентен к лекарственному препарату или не может переносить лечение из-за неблагоприятных эффектов, необходим поиск более эффективных антиконвульсантов [20]. За последние десятилетия было разработано и внедрено в практику 12 новых ПЭЛС: фелбамат, окскарбазепин, габапентин, ламотриджин, топирамат, леветирацетам, тиагабин, вигабатрин, прегабалин, руфинамид, зонисамид и лакозамид. Ввиду отсутствия убедительных данных об эффективности и безопасности этих препаратов у детей их применение во многом зависит от собственного опыта клиницистов.

Следует учитывать, что фармакокинетика ПЭЛС в детской популяции значительно отличается от таковой у взрослых пациентов [30]. Трудности в оценке эффективности препаратов нового поколения у детей обусловлены юридическими и этическими ограничениями при проведении рандомизированных контролируемых испытаний. В связи с этим прогнозирование эффективности того или иного ПЭЛС в детской

популяции зачастую основывается на его применении у взрослых пациентов [49].

Ввиду вышеизложенного поиск и оценка эффективности и безопасности новых ПЭЛС для пациентов детского возраста представляют особую актуальность. В практике современной фармакологии для их создания используются как совершенствование применяемых в практической деятельности молекулярных соединений, так и синтез новых субстратов с запрограммированным механизмом действия. Успешным примером первого пути является создание окскарбазепина [1].

Окскарбазепин представляет собой ПЭЛС второго поколения, используемое в качестве препарата первой и второй линии для взрослых и детей с простыми и сложными парциальными (без нарушения и с нарушением сознания, согласно новой классификации припадков МПЭЛ), а также со вторично-генерализованными приступами (билатеральными тонико-клоническими) [26, 33, 38, 52, 53, 56]. По химической структуре окскарбазепин близок к карбамазепину, однако обладает более благоприятными фармакокинетическими свойствами и улучшенным профилем переносимости [15, 55]. В Республике Беларусь окскарбазепин зарегистрирован под названием «Оксетол» (производство «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд»).

До настоящего времени карбамазепин являлся так называемым золотым стандартом в лечении фокальных эпилептических приступов [47]. Кроме того, доказана эффективность карбамазепина при генерализованных тонико-клонических приступах. Однако применение данного ПЭЛС ограничивается возникающими на фоне его приема нежелательными побочными реакциями, которые отмечаются примерно в 25% случаев [21]. Кроме того, при длительном применении карбамазепин значительно увеличивает активность ферментов печени, снижая тем самым концентрацию других назначаемых в случае резистентности приступов ПЭЛС.

Окскарбазепин в качестве монотерапии рекомендован как препарат первого выбора при вновь диагностированной эпилепсии с фокальными и (или) вторично-генерализованными тонико-клоническими припадками на основании исследований I и II класса доказательности [13, 19, 28, 52, 60]. Его противозипилептический эффект связан с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов, модулирующих кальциевые

каналы [27, 54]. Увеличенная проводимость калиевых каналов, активируемых высоким потенциалом мембраны, также вносит вклад в противосудорожный эффект окскарбазепина. Дополнительным механизмом его действия является торможение высокочастотных разрядов в нервных волокнах, способствующее ограничению распространения эпилептического разряда по проводящим путям и блокированию вероятности вторичной генерализации припадка [2, 60].

Окскарбазепин быстро абсорбируется и обладает полным восстановительным метаболизмом с образованием активного 10-моногидроксипроизводного, которое глюкуронизируется и выводится с мочой при минимальном участии ферментов, зависящих от цитохрома P450. Данный препарат не обладает автоматической индукцией и имеет минимальное взаимодействие с другими ПЭЛС [31]. Наиболее важными свойствами окскарбазепина, обеспечившими его успех в качестве альтернативы другим препаратам, являются отмечаемые всеми авторами значительно меньшая частота и степень выраженности неблагоприятных побочных эффектов, которые были бы причиной его отмены. Противопоказаниями к применению являются индивидуальная повышенная чувствительность к окскарбазепину или любым другим компонентам препарата. С осторожностью его назначают пациентам с известной повышенной чувствительностью к карбамазепину, так как у приблизительно 25—30% этих пациентов могут развиваться реакции гиперчувствительности на окскарбазепин. Ценной характеристикой окскарбазепина является достаточно хорошая изученность и успешность его применения при эпилепсии у детей, а также возможность в течение одного дня заменить им карбамазепин в случае неэффективности или непереносимых побочных явлений. В большинстве случаев достигается быстрое улучшение. Частота и тяжесть побочных явлений при этом незначительны [6, 19, 36]. Препарат одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) [40], зарегистрирован более чем в 70 странах мира и прошел все необходимые клинические испытания. Существует обширный клинический опыт по применению препарата, освященный в отечественных и зарубежных публикациях.

Так, в исследовании Y. Unsal и соавт., опубликованном в 2014 г., проведена оценка сравнительной эффективности ПЭЛС старого и нового поколений при их применении в качестве стартовой терапии у пациентов детского возраста с впервые диагностированной эпилепсией [59]. В данном исследовании ретроспективно изучены 289 историй болезни пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет с идиопатической эпилепсией, которым в качестве стартовой монотерапии были назначены фенобарбитал, вальпроаты, карбамазепин, окскарбазепин или леветирацетам в соответствии с рекомендациями Международной противосудорожной лиги [32], а также дана оценка эффективности и безопасности применяемой терапии в течение 12 мес от начала лечения. Из 289 пациентов 33 (11,4%) получали фенобарбитал, 142 (49,1%) — вальпроат, 42 (14,5%) — карбамазепин, 38 (13,1%) — окскарбазепин и 34 (11,8%) — леветирацетам. У 127 (43,9%) пациентов приступы носили генерализованный, у 159 (55,0%) — парциальный характер. Проведенный анализ позволил установить, что у 245 (84,8%) пациентов по истечении срока наблюдения достигнута медикаментозная ремиссия: 97% ремиссий зарегистрированы при использовании фенобарбитала, 84,5% — вальпроата, 83,3% — карбамазепина, 73,7% — окскарбазепина и 88,2% — у пациентов, принимавших в качестве стартовой терапии леветирацетам. Побочные реакции установлены у 80 (27,7%) пациентов. Таким образом, исследование продемонстрировало, что как старые, так и новые ПЭЛС, включая окскарбазепин, были одинаково эффективны и безопасны для лечения недавно начавшейся идиопатической эпилепсии у детей. При этом препараты старого поколения, в частности барбитураты, чаще ассоциировались с нежелательными реакциями в когнитивной и психоэмоциональной сфере, такими как изменение поведения или личности, трудности в обучении и т. п. Большинство нежелательных явлений, наблюдавшихся у пациентов, получавших окскарбазепин, были незначительными и включали тошноту, рвоту, повышенный аппетит и транзиторную сыпь. Единственный пациент в этом исследовании, который прекратил лечение окскарбазепином из-за неблагоприятных эффектов, имел диплопию, которая исчезла после отмены лекарств.

У взрослых пациентов эффективность стартовой терапии в целом составляла примерно

50% [14, 37, 41]. В исследованиях, посвященных этому вопросу у детей, показатели эффективности были зарегистрированы между 60 и 80% [8, 16, 17]. Основными причинами терапевтических неудач являлись отсутствие эффективности и невозможность применения препарата из-за развития неблагоприятных эффектов [24]. Проведенные исследования позволяют говорить о высокой эффективности окскарбазепина и меньшей токсичности по сравнению с традиционными препаратами при лечении вновь диагностированной эпилепсии [2]. Многоцентровое ретроспективное исследование So-Hee Eun и соавт. посвящено оценке эффективности и переносимости окскарбазепина в качестве монотерапии для лечения приступов, а также сравнительному анализу его эффективности у интеллектуально сохранных и детей с нарушенным интеллектом [58]. В исследование включено 168 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсии и наличием не менее двух парциальных приступов в течение предшествующих 6 мес, а также с отсутствием указаний в анамнезе на прием каких-либо ПЭЛС. Анализируемый период лечения составил от 26 до 32 нед (начальная стадия стабилизации 2—8 нед и терапевтический период 24 нед). Окскарбазепин вводили по 5—10 мг/кг ежедневно и увеличивали на 5—10 мг/кг/сут каждые 1—2 нед. Поддерживающая доза составляла 20—30 мг/кг/сут. В случаях когда частота или интенсивность приступов возрастала по сравнению с исходной, доза постепенно увеличивалась до эффективной и допустимой (при отсутствии неблагоприятных эффектов). В результате проведенного исследования установлено, что у 79 (56,8%) пациентов с нормальным интеллектом и у 15 (51,7%) с нарушением интеллекта была достигнута 6-месячная медикаментозная ремиссия ($p=0,614$). При этом у пациентов с идиопатической эпилепсией ремиссия отмечена в 66,7% случаев, а среди пациентов с криптогенной и симптоматической эпилепсией — в 48,9 и 53,3% случаев соответственно. В отношении нейропсихологических данных получены следующие результаты: перцепционная организация, внимание и концентрация, а также субтесты завершения изображения улучшены в группе детей с нормальным интеллектом ($p<0,05$), а социальные поведенческие функции значительно улучшились у пациентов с нарушенным

интеллектом ($p < 0,001$). Побочные эффекты, отмечавшиеся в течение 6 мес приема препарата, представлены эритематозной и папулезной сыпью (30 пациентов) и гипертермической реакцией (2 пациента); серьезные побочные эффекты не отмечались. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали достаточную эффективность окскарбазепина в качестве терапии первой линии при парциальных приступах у пациентов детского возраста вне зависимости от их изначального психоинтеллектуального статуса и этиологии эпилептического процесса.

У многих пациентов с эпилепсией заболевание успешно контролируется после назначения стартовой противоэпилептической терапии. С другой стороны, у 30% пациентов развиваются рефрактерные приступы [18]. Диагноз фармакорезистентной эпилепсии устанавливается в соответствии с определением Берга и Шинера (2001), которые определяют ее как «отсутствие контроля над приступами после попытки терапии как минимум двумя противоэпилептическими препаратами первой линии при наличии по меньшей мере 1 приступа в месяц в течение 18 мес» [цит. по 50]. А. Tavassoli и соавт. в 2010 г. провели исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности окскарбазепина в качестве комбинированной терапии у пациентов педиатрического профиля с резистентными формами эпилепсии [9]. В этом исследовании 30 пациентам детского возраста от 4 до 14 лет с фармакорезистентной эпилепсией и различными типами приступов (парциальными, генерализованными и вторично-генерализованными) был назначен окскарбазепин одновременно с другими ПЭЛС, которые получали пациенты. Частота приступов составляла от 1 раза в месяц до более чем 10 раз в день до начала терапии. В период приема окскарбазепина другие ПЭЛС не добавлялись, но дозировка текущих препаратов могла быть изменена. Доза препарата составляла 30 мг/кг/сут в течение первой недели, 40 мг/кг/сут — на второй неделе и 50 мг/кг/сут — на третьей. Эту поддерживающую дозу затем продолжали в течение 10 мес, что и составило период наблюдения. В процессе лечения окскарбазепином 18 (60%) пациентов получали только этот препарат, 10 (33,3%) — два препарата и 2 (6,66%) пациента одновременно получали три антиконвульсанта. Удалось установить,

что окскарбазепин был высокоэффективен в отношении резистентных приступов у детей ($p = 0,003$). Наибольший эффект наблюдался у пациентов с парциальной (фокальной) эпилепсией (77,7%) ($p = 0,0043$), а пациенты с вторично-генерализованными (билатеральными тонико-клоническими) припадками продемонстрировали относительно невысокий ответ на препарат. Средняя доза для контроля приступов составила 45 мг/кг/сут. Незначительные побочные реакции (диплопия, головокружение, головная боль, тошнота, транзиторная гипонатриемия) наблюдались только в начале лечения и исчезали через несколько дней. Согласно результатам исследования, у 46,6% пациентов удалось достигнуть полного контроля над приступами либо снижения частоты приступов не менее чем на 50%.

Существуют и другие клинические испытания, посвященные проспективной оценке эффективности и безопасности применения окскарбазепина. В исследовании, посвященном оценке эффективности окскарбазепина в качестве комбинированной терапии у пациентов с фокальными приступами, установлено снижение частоты приступов не менее чем на 35%, тогда как в группе плацебо этот показатель составлял всего 9% [10]. В другой научной разработке показано, что этот препарат эффективен для взрослых при средней терапевтической дозе 900—1200 мг/сут и максимальной дозе 2400 мг/сут в виде монотерапии или дополнительной терапии. У детей рекомендуемая начальная доза составляет 8—10 мг/кг/сут, разделенная на два приема как при монотерапии, так и при применении окскарбазепина в составе комбинированной терапии. В комбинации с другими противоэпилептическими препаратами средняя поддерживающая доза окскарбазепина составляет 30 мг/кг/сут. При повторении припадков возможно постепенное повышение дозы на 10 мг/кг/сут в неделю до максимальной суточной дозы 46 мг/кг/сут. Рекомендации по применению препарата у детей младше 2 лет отсутствуют. Для пациентов с нарушениями функции почек (уровень креатинкиназы менее 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг/сут и должна увеличиваться медленно до достижения терапевтического ответа [11—13, 29, 48].

Известно, что дети с эпилепсией имеют повышенный риск развития когнитивных

нарушений. Это определяют несколько факторов, в том числе влияние самих приступов, аномалии биоэлектрической активности головного мозга и психосоциальные аспекты заболевания [35, 46]. Кроме того, назначенные ПЭЛС могут отрицательно влиять на их психоречевое и моторное развитие [7, 23, 61]. Основными когнитивными эффектами, связанными с ПЭЛС у пациентов с эпилепсией, являются нарушения внимания, памяти и скорости мыслительных процессов [44]. Хотя эти эффекты обычно компенсируются терапевтическим преимуществом ПЭЛС при сокращении приступов, сохраняется угроза их отрицательного влияния на учебу, успеваемость в школе, психосоциальные взаимодействия, а также на становление высших психических функций [39]. Стоит отметить, что в настоящее время имеется достаточное количество адекватных клинических исследований, направленных на изучение дифференциального эффекта ПЭЛС на когнитивную функцию у детей с эпилепсией [43].

В связи с этим одним из ключевых факторов при выборе ПЭЛС является вероятность их воздействия на когнитивные и поведенческие функции.

Влияние окскарбазепина на когнитивную функцию оценивалось в двух исследованиях у здоровых добровольцев и в трех исследованиях у взрослых пациентов с эпилепсией [1]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 19 здоровых добровольцев оценивалось влияние на когнитивную функцию и психомоторную активность двух доз окскарбазепина (300 и 600 мг/сут). Показано, что окскарбазепин улучшал концентрацию внимания и не влиял на процессы долговременной памяти. В другом исследовании установлено, что при применении карбамазепина и окскарбазепина у здоровых добровольцев терапия последним препаратом вызывала меньшее торможение когнитивных процессов [45]. В трех сравнительных исследованиях монотерапевтического применения ПЭЛС также оценивалось влияние окскарбазепина на когнитивную функцию (интеллект, обучение и память, внимание, визуоскопическое построение и т. д.) у взрослых пациентов с впервые диагностированной эпилепсией по сравнению с карбамазепином, вальпроатом или фенитоином [1, 5, 42, 51]. Результаты этих исследований пока-

зали, что окскарбазепин не влияет или, по крайней мере, минимально воздействует на когнитивную функцию у взрослых пациентов с эпилепсией.

Исследование F. Donati и соавт. было направлено на изучение влияния окскарбазепина на когнитивную функцию у 97 детей в возрасте от 6 до 17 лет с парциальными (фокальными) приступами. Выделены следующие группы сравнения: 1-я группа — пациенты, получавшие монотерапию окскарбазепином; 2-я — монотерапия карбамазепином; 3-я — монотерапия вальпроатами; 4-я — комбинированная терапия окскарбазепином и вальпроатами [25]. Установлено, что монотерапия окскарбазепином в течение 6 мес не оказывала отрицательного влияния на когнитивные функции и интеллект у детей или подростков с недавно диагностированными парциальными приступами по сравнению со стандартной терапией ПЭЛС; не наблюдалось никаких значимых различий между группами лечения; ни один из тестов не показал ухудшения когнитивной функции после 6-месячного лечения по сравнению с исходными данными в этой популяции пациентов. Полученные данные подтвердили результаты исследований у взрослых пациентов с эпилепсией и у здоровых добровольцев. Это позволяет утверждать, что окскарбазепин не приводит к когнитивным нарушениям и другим изменениям интеллекта, памяти и внимания.

Таким образом, в исследованиях последних лет установлено, что окскарбазепин имеет высокую эффективность и хорошую переносимость, что позволяет активно использовать его в качестве препарата первого и второго выбора в лечении эпилепсии у детей. Вследствие особенностей метаболизма препарат минимально взаимодействует с другими противоэпилептическими средствами, поэтому может применяться как в моно-, так и в комбинированной терапии. Наибольшая эффективность окскарбазепина показана при лечении фокальных, вторично-генерализованных (билатеральных тонико-клонических) и генерализованных тонико-клонических приступов [3].

Контактная информация:

Шалькевич Леонид Валентинович — к. м. н., зав. кафедрой детской неврологии.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки 3, корп. 3;
e-mail: shalkevich_@tut.by.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. В. Ш., А. И. К.

Сбор и обработка материала: А. И. К.

Написание текста: Л. В. Ш., А. И. К.

Редактирование: Л. В. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Belousova E., Mukhin K., Ermolenko N. *i dr. Efficacy and safety of trileptal (oxcarbazepine) monotherapy in children and adolescents. J. Neurol. Psychiatr.* 2010; 5: 45—50. (in Russian)
2. Zenkov L. R. *The role of oxcarbazepine in the therapy of epilepsy. Consilium Medicum.* 2005; 7—8: 710—4. (in Russian)
3. Mironov M., Mukhin K., Petrukhin A. *Trileptal in the treatment of epilepsy. Referativny meditsinsky zhurnal.* 2007; 24: 1809. (in Russian)
4. Shalkevich L., Kudlach A., Volchok V. *The epidemiology of epilepsy in children in the Republic of Belarus. Zh. Nevrol. Psikiatr. im S. S. Korsakova.* 2016; 116(11): 98—102. (in Russian)
5. Aikia M., Kalviainen R., Sivenius J., et al. *Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. Epilepsy Res.* 1992; 11: 199—203.
6. Albani F., Grassi B., Ferrara R., et al., and PRIMO Study Group. *Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. Seizure.* 2004; 13: 254—63.
7. Aldenkamp A. P., De Krom M., Reijts R. *Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. Epilepsia.* 2003; 44 (Suppl. 4): 21—9.
8. Arhan E., Serdaroglu A., Kurt A. N., Aslanyavrusu M. *Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. Seizure.* 2010; 19: 553—7.
9. Tavassoli A., Ghofrani M., Rouzrokh M., Azargashb E. *Efficacy of oxcarbazepine add-on therapy on intractable seizures in Children. J. Neurosci. Behav. Health.* 2010; 2(3): 30—3.
10. Bang L., Goa K. *Oxcarbazepine: a review of its use in children with epilepsy. Pediatr. Drugs.* 2003; 5: 557—73.
11. Barcs G., Walker E. B., Elger C. E., et al. *Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. Epilepsia.* 2000; 41: 1597—607.
12. Beydoun A., Sachdeo R. C., Kutluay E., et al. *Sustained efficacy and long-term safety of oxcarbazepine: one-year open-label extension of a study in refractory partial epilepsy. Epilepsia.* 2003; 44: 1160—5.
13. Beydoun A., Sachdeo R. C., Rosenfeld W. E., et al. *Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. Neurology.* 2000; 54: 2245—51.
14. Beydoun A. *Monotherapy trials of new antiepileptic drugs. Epilepsia.* 1997; 38(Suppl. 9): 21—31.
15. Beydoun A. *Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. Pharmacotherapy.* 2000; 20: 152—8.
16. Camfield P. R., Camfield C. S., Gordon K., Dooley J. M. *If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? J. Pediatr.* 1997; 131: 821—4.
17. Carpay H. A., Arts W. F., Geerts A. T., et al. *Epilepsy in childhood: an audit of clinical practice. Arch. Neurol.* 1998; 55: 668—73.
18. Castillo S., Schmidt D. B., White S. *Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: 2028.
19. Clemens B., Menes A., Nagy Z. *Objective assessment of neurotoxicity while shifting from carbamazepine to oxcarbazepine. Acta Neurol. Scand.* 2004; 109: 324—94.
20. Connock M., Frew E., Evans B. W., et al. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. Health Technol. Asses.* 2006; 10(3): 9—118.
21. Dam M., Ekberg R., Loyning Y., et al. *A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. Epilepsy Res.* 1989; 3: 70—6.
22. De Silva M., MacArdle B., McGowan M., et al. *Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. Lancet.* 1996; 347: 709—13.
23. Devinsky O. *Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. Epilepsia.* 1995; 36(Suppl. 2): S46—S65.
24. Dudley R. W., Penney S. J., Buckley D. J. *First-drug treatment failures in children newly diagnosed with epilepsy. Pediatr. Neurol.* 2009; 40: 71—7.
25. Donati F., Gobbi G., Campistol J., et al. *The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. Seizure.* 2007; 16: 670—9.
26. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., et al. *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia.* 2017; 58: 522—30.
27. Flesch G. *Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. Clin. Drug Invest.* 2004; 24: 185—203.
28. French J., Kanner A., Bautista J., et al. *Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology.* 2004; 62: 1252—60.
29. Friis M., Kristensen O., Boas J., et al. *Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. Acta Neurol. Scand.* 1993; 87: 224—7.
30. Gilman J., Duchowny M., Campo A. *Pharmacokinetic considerations in the treatment of childhood epilepsy. Paediatr. Drugs.* 2003; 5: 267—77.
31. Glasauer T. *Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. Pharmacotherapy.* 2001; 21: 904—19.
32. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. *ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia.* 2006; 47: 1094—120.
33. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. *Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia.* 2013; 54: 551—63.
34. Hauser W. *The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. Epilepsia.* 1994; 35 (Suppl. 2): S1—S6.

35. Hirsch E., Schmitz B., Carreno M. *Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. Acta Neurol. Scand.* 2003; 180: 23—32.
36. Homberg V., Kowalik A., Schulze-Bonhage A. *Ad hoc change from carbamazepine to oxcarbazepine-effectiveness and tolerance. A retrospective analysis. Nervenarzt.* 2001; 72: 918—23. (in German)
37. Kwan P., Brodie M. *Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia.* 2001; 42: 1255—60.
38. Kwong K., Tsui K., Wu S., et al. *Utilization of antiepileptic drugs in Hong Kong children. Pediatr. Neurol.* 2012; 46: 281—6.
39. Loring D., Meador K. *Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. Neurology.* 2004; 62: 872—7.
40. Malphrus A., Wilfong A. *Use of the newer antiepileptic drugs in pediatric epilepsies. Curr. Treat. Options Neurol.* 2007; 9: 256—67.
41. Mattson R., Cramer J., Collins J. *The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 765—71.
42. McKee P., Blacklaw J., Forrest G., et al. *A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37: 27—32.
43. Meador K. *Cognitive effects of the new antiepileptic drugs. Neurologist.* 1998; 4: S35—9.
44. Meador K. *Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. Neurology.* 2002; 58: S21—6.
45. Mecarelli O., Vicenzini E., Pulitano P., et al. *Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1816—22.
46. Motamedi G., Meador K. *Antiepileptic drugs and memory. Epilepsy Behav.* 2004; 5: 435—9.
47. Panayiotopoulos C. P. *Symptomatic and probably symptomatic focal epilepsies. In: The Epilepsies: Seizures Syndromes and Management (1st end). Ed. C. P. Panayiotopoulos. London: Blandon Medical Publishing; 2005: 416—29.*
48. Pauletto G., Bergonzi P. *Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. Seizure.* 2006; 15: 150—5.
49. Pellock J., Carman W., Thyagarajan V., et al. *Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children: a systematic review. Neurology.* 2012; 79: 1482—9.
50. Peter R., Carol S. *Camfield, pediatric epilepsy: An overview in: Swaiman KF. Pediatric Neurology Principles and Practice. Mosby, 2006: 4th edition: 981—9.*
51. Sabers A., Moller A., Dam M., et al. *Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. Acta Neurol. Scand.* 1995; 92: 19—27.
52. Sachdeo R., Beydoun A., Schachter S., et al. *Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. Neurology.* 2001; 57: 864—7.
53. Schachter S., Vazquez B., Fisher R., et al. *Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, mono-therapy trial for partial seizures. Neurology.* 1999; 52: 732—7.
54. Schmidt D., Elger C. *How is oxcarbazepine different from carbamazepine? Nervenarzt.* 2004; 75: 153—60.
55. Schmidt D., Elger C. *What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs. Epilepsy Behav.* 2004; 5: 627—35.
56. Schmidt D., Sachdeo R. *Oxcarbazepine for treatment of partial epilepsy: a review and recommendations for clinical use. Epilepsy Behav.* 2000; 1: 396—405.
57. Serdaroglu A., Ozkan S., Aydin K., et al. *Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. J. Child. Neurol.* 2004; 19: 271—4.
58. So-Hee Eun, Heung Dong Kim, Hee Jung Chung, et al. *A multicenter trial of oxcarbazepine oral suspension monotherapy in children newly diagnosed with partial seizures: A clinical and cognitive evaluation. Seizure.* 2012; 21: 679—84.
59. Yılmaz U., Yılmaz T. S., Dizdärer G., et al. *Efficacy and tolerability of the first antiepileptic drug in children with newly diagnosed idiopathic epilepsy. Seizure.* 2014; 23: 252—9.
60. Vazquez B. *Monotherapy in Epilepsy. Role of the Newer Antiepileptic Drugs. Arch Neurol.* 2004; 61: 1361—5.
61. Vermeulen J., Aldenkamp A. *Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. Epilepsy Res.* 1995; 22: 65—95.

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь,

²Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Беларусь

Рак молочной железы занимает ведущее место среди злокачественных новообразований у женского населения. За последние десятилетия отмечен прогресс в лечении данного заболевания, значительный рост опухолеспецифической выживаемости. Вместе с тем с увеличением продолжительности жизни возрастает вероятность развития поздних осложнений лечения, негативно влияющих на качество жизни пациенток и повышающих риск смерти. В представленном обзоре описываются основы патогенеза кардиоваскулярных осложнений, вызванных воздействием ионизирующего излучения при лечении рака молочной железы, приводится характеристика современных методик лучевой терапии, позволяющих снизить дозовую нагрузку на органы риска.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, кардиальная токсичность.

Breast cancer represents one of the most common malignant diseases among women. In recent decades, a significant progress has been achieved in treatment of the disease and a considerable improvement in cancer specific survival rate has been registered. At the same time with the overall survival rate increase the risk of developing late treatment toxicity is growing. It has a negative impact on the quality of life and the overall mortality rate. This review describes the pathogenic aspects of radiation-related cardiac toxicity and organs at risk as well as sparing techniques in breast cancer radiotherapy.

Key words: breast cancer, radiotherapy, cardiac toxicity.

HEALTHCARE. 2018; 4: 40—46.

RADIATION-RELATED CARDIAC DAMAGE OF BREAST CANCER RADIOTHERAPY

P. D. Demeshko, E. L. Zvereva, D. D. Mychko

По данным Белорусского канцер-регистра, рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди злокачественных новообразований у женского населения [1]. За последние десятилетия отмечен прогресс в лечении данного заболевания, значительный рост опухолеспецифической выживаемости [2—8]. В частности, данные литературы демонстрируют эффективность проведения адьювантного курса лучевой терапии: снижение частоты локального рецидива заболевания с 30,1 до 10,4% за последние 20 лет [8—10]. Вместе с тем с увеличением продолжительности жизни возрастает вероятность развития поздних осложнений лечения, негативно влияющих на качество жизни пациенток и повышающих риск смерти.

Среди лучевых осложнений особую клиническую значимость имеет кардиоваскулярная токсичность, так как она играет ведущую роль в повышении уровня смертности от неопухолевых заболеваний у пациенток, проходивших курс лучевой терапии по поводу РМЖ [3, 6, 10—14]. Еще в конце 1950-х — начале 1960-х годов было отмечено негативное влияние ионизирующего излучения на сердечно-сосудистую си-

стему при проведении лучевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина и РМЖ [10, 11, 15, 16]. Латентный период сердечно-сосудистых осложнений варьирует от нескольких месяцев для субклинических изменений, возникающих в сосудах микроциркуляции, до десятков лет при поражении коронарных артерий, застойной сердечной недостаточности и инфаркте миокарда [5, 12, 15, 17, 18].

Патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы, вызванных ионизирующим излучением

Радиационно-индуцированные заболевания сердечно-сосудистой системы включают группу клинико-патологических состояний, возникающих в результате повреждения миокарда и прилежащих тканей ионизирующим излучением [5, 11, 12, 15, 16, 19—22]. К ним относят острый и отсроченный лучевой перикардит, лучевые повреждения коронарных артерий и клапанного аппарата, рестриктивную кардиомиопатию [5, 12, 23].

Определена величина α/β для миокарда, равная 2,5 Гр, но нет точного значения данного

показателя для коронарных артерий [5, 11]. Кривая доза—эффект для поражения миокарда в случае облучения больших объемов имеет резкий подъем при превышении дозы 40 Гр, в то время как малые объемы сохраняют устойчивость к дозам до 60 Гр в стандартном режиме фракционирования [11, 17, 19].

С функциональной точки зрения наибольшее значение имеют изменения в миокарде, проявляющиеся неспецифическим диффузным интерстициальным фиброзом с разобщением кардиомиоцитов и развитием в первую очередь диастолической дисфункции [5, 11, 20, 21, 24, 25]. Микроскопическое исследование демонстрирует увеличение количества коллагена I типа. Данный процесс, вероятно всего, связан с повреждением сосудов микроциркуляторного русла, так как терапевтические дозы ионизирующего излучения не оказывают прямого повреждающего действия на кардиомиоциты [5]. Изменения на уровне капилляров начинаются с повреждения эндотелиоцитов, сопровождающегося развитием острой воспалительной реакции. Это является причиной нарушения проницаемости сосудистой стенки и нарастания обструкции просвета капилляров с формированием ишемизированного участка сердца, что в конечном счете ведет к гибели кардиомиоцитов с последующим замещением миокарда фиброзной тканью [5, 11, 19, 26—28].

При вовлечении в процесс проводящих путей возникают нарушения ритма. Электрокардиографические изменения могут варьировать от неспецифических изменений сегмента ST и зубца T до полной атриовентрикулярной блокады [11, 14, 24].

Лучевые повреждения перикарда могут проявляться фиброзным утолщением, адгезивными изменениями (спаечный процесс), перикардальным выпотом. Рассматривается несколько возможных механизмов развития данных процессов. Согласно одному из них, накопление фибринозного экссудата с последующим фиброзированием является следствием радиационно-индуцированного повреждения сосудов микроциркуляции и мезотелиальных клеток [9—11, 19, 24, 25]. Другой механизм — снижение уровня активаторов плазминогена, что приводит к ослаблению фибринолитических процессов, способствующих резорбции экссудата [11].

Повреждение клапанов сердца проявляется фиброзированием, утолщением и кальцификацией створок [5, 11, 24, 29]. Патогенез данных изменений недостаточно изучен. Отсутствие кровеносных сосудов в створках клапанов, а также длительный латентный период развития лучевых повреждений клапанного аппарата (более 20 лет) свидетельствуют об ином механизме развития патологического процесса, нежели при поражении других структур сердца. Нарушения функции клапана могут быть связаны с радиационно-индуцированным фиброзом миокарда, прилежащего к фиброзному кольцу клапана с последующей его деформацией и нарушением смыкания створок [5, 25]. Чаще изменения наблюдаются в аортальном и митральном клапанах, чем в трикуспидальном клапане и клапане легочного ствола. Причиной этому может быть более высокое давление в левых отделах сердца [24, 29].

Патогенез повреждения коронарных артерий ионизирующим излучением мало отличается от механизма изменений, происходящих при сердечно-сосудистой патологии в общей популяции. В частности, пусковым фактором в развитии радиационно-индуцированного атеросклероза служит повреждение эндотелиальных клеток, что запускает каскад воспалительных реакций и активацию клеток фагоцитарной системы, усиливает миграцию моноцитов в сосудистую стенку и в конечном счете приводит к повышенному накоплению липопротеинов низкой плотности в интиме артерии и формированию атеросклеротической бляшки [5, 11, 24, 28].

Отличительная черта лучевого воздействия — большая выраженность фиброзных изменений в адвентиции и медиі сосудов, уменьшение количества гладкомышечных клеток в медиі, стеноз, преимущественно проксимальной порции коронарных артерий, появление симптомов у пациентов более молодого возраста, не имеющих «классических» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 9—11, 30, 31].

Возможности современных методик лучевой терапии и их роль в снижении дозовой нагрузки на органы риска

В настоящее время существует ряд наиболее изученных и используемых методик гамма-терапии, направленных на снижение дозы ионизирующего излучения на органы риска. К их

числу можно отнести лучевую терапию с модуляцией интенсивности (intensity modulated radiation therapy — IMRT), облучение в режиме синхронизации с дыхательным циклом, облучение в положении на животе (*prone*), методики парциального облучения молочной железы, включая ускоренное парциальное облучение молочной железы и интраоперационную лучевую терапию [3, 32—34].

При проведении лучевой терапии в положении на спине у пациенток с большим объемом ткани молочной железы и/или высоким индексом массы тела отмечены негомогенное распределение дозы в объеме мишени, болюс-эффект в области субмаммарной складки и высокие дозовые нагрузки на критические структуры [33, 35]. Проведение облучения в положении на животе способствует устранению технических ограничений, связанных с большим объемом мишени, снижению дозы на критические структуры и лучшему косметическому эффекту [3]. На сегодняшний день достоверно подтверждено положительное влияние лечения в положении *prone* на снижение лучевой нагрузки на легкие, вместе с тем в отношении сердечно-сосудистой системы данные остаются противоречивыми [3].

Последние исследования подтвердили преимущества методики лучевой терапии с модуляцией интенсивности излучения по отношению к 3D-конформной лучевой терапии при облучении только ткани молочной железы, ткани молочной железы и регионарных лимфоузлов, грудной стенки и регионарных лимфоузлов [3, 32—34, 36—38]. Использование методики IMRT позволяет улучшить параметры распределения дозы: оптимизировать гомогенность в объеме мишени, снизить лучевую нагрузку на сердце при использовании высоких (снижение максимальной дозы и объема сердца, подвергающегося облучению максимальной дозой), средних и низких (5 Гр) доз, а также снизить дозу на левый желудочек, являющийся зоной высокого риска радиационно-индуцированных сердечно-сосудистых осложнений [3, 36, 38].

Следует отметить работы по изучению применения подвижных методик с модуляцией интенсивности излучения по объему (volumetric modulated arc therapy — VMAT) при адьювантном лучевом лечении после радикальной резекции молочной железы. Отмечено преимущество

данной методики в отношении покрытия мишени облучения, снижения дозы на критические структуры, а также сокращения времени проведения процедуры за счет меньшего количества мониторинговых единиц [39—41].

Альтернативным методом лучевой терапии, снижающим риск развития осложнений, является парциальное облучение молочной железы. В данном случае в объем мишени включается лишь послеоперационное ложе опухоли и область субклинического распространения опухолевого процесса, что позволяет уменьшить объем облучаемых тканей и увеличить расстояние до критических структур [42]. Доза ионизирующего излучения может подводиться как контактным путем, так и дистанционно (интерстициальная брахитерапия, контактная брахитерапия (applicator-based), дистанционная лучевая терапия) [43]. Большинство модификаций данной методики проводятся в режиме гипофракционирования, потенциально повышающем риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в связи с малой величиной показателя α/β для миокарда. В то же время, по последним опубликованным данным, не отмечено связи возникновения сердечно-сосудистой патологии с подведением крупных фракций излучения [3]. Интерстициальная брахитерапия является наиболее изученной модификацией ускоренного парциального облучения молочной железы и имеет наибольший период наблюдений. Анализ параметров дозиметрии продемонстрировал преимущество данного метода по сравнению с облучением всего объема молочной железы в отношении снижения максимальных доз, приходящихся на миокард, а также уменьшения объема сердца, подвергающегося облучению как высокими, так и низкими дозами [3, 42]. Так, средняя максимальная доза на сердце была снижена с 45,6 Гр при облучении всего объема тканей молочной железы до 12,6 Гр при проведении брахитерапии [42]. При дистанционном парциальном облучении молочной железы дозовая нагрузка на сердце остается низкой, хотя значительно зависит от локализации ложа опухоли. При расположении его на расстоянии более 4 см от сердца параметр $V_{5\text{Гр}}$ (объем, получающий дозу 5 Гр) для сердца не превышает 1% [44].

Результаты ряда исследований демонстрируют значительное влияние дыхательного

цикла на объем сердца, подвергающегося облучению [3, 45—48]. Так, на высоте глубокого вдоха увеличивается расстояние между средостением и областью облучения, что позволяет снизить лучевую нагрузку на органы риска. Кроме того, относительно фиксированное состояние грудной клетки позволяет добиться лучшего воспроизведения положения пациента на протяжении всего курса лучевой терапии и, соответственно, повысить точность лечения [45]. Дальнейшее изучение этого вопроса подтвердило оптимальное удаление сердца от передней грудной стенки при задержке дыхания на высоте умеренно глубокого вдоха (рис. 1).

В работах по сравнительной оценке параметров дозового распределения при проведении

лучевой терапии по поводу рака левой молочной железы при свободном дыхании и в режиме синхронизации с дыхательным циклом отмечено снижение параметра $V_{50\%}$ (объем, получающий 50% предписанной дозы) для сердца на 80—90% и уменьшение вероятности смерти от радиационно-индуцированных сердечно-сосудистых заболеваний на 83% (рис. 2) [3, 5, 48].

Последующее изучение данной проблемы позволило определить также уменьшение параметров $V_{20\text{ Гр}}$ и $V_{40\text{ Гр}}$ (объемы, получающие соответственно дозы 20 и 40 Гр), средней дозы для всего объема сердца и достижение параметра $V_{20\text{ Гр}}$ 20% для области передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (LAD-region), снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений при левосторонней локализации опухолевого процесса [3, 46].

Существует несколько разновидностей техники контроля дыхания, позволяющих избежать нежелательных смещений грудной клетки во время облучения путем контроля свободных дыхательных движений в режиме реального времени или выполнения нескольких управляемых циклов задержки дыхания.

Первая из них обеспечивает контроль отпускания дозы излучения путем улавливания пучков, испускаемых инфракрасным излучателем, отражающихся рефлектором, установленным на передней брюшной стенке у пациентки. В зависимости от фазы дыхательного цикла изменяется положение отражаемого пучка, что регистрируется и анализируется в условиях реального времени программным обеспечением, контролирующим запуск ускорителя на основании заданных параметров дыхательного окна.

Облучение с использованием системы активного контроля дыхания осуществляется при задержке дыхания, как правило, на высоте умеренно глубокого

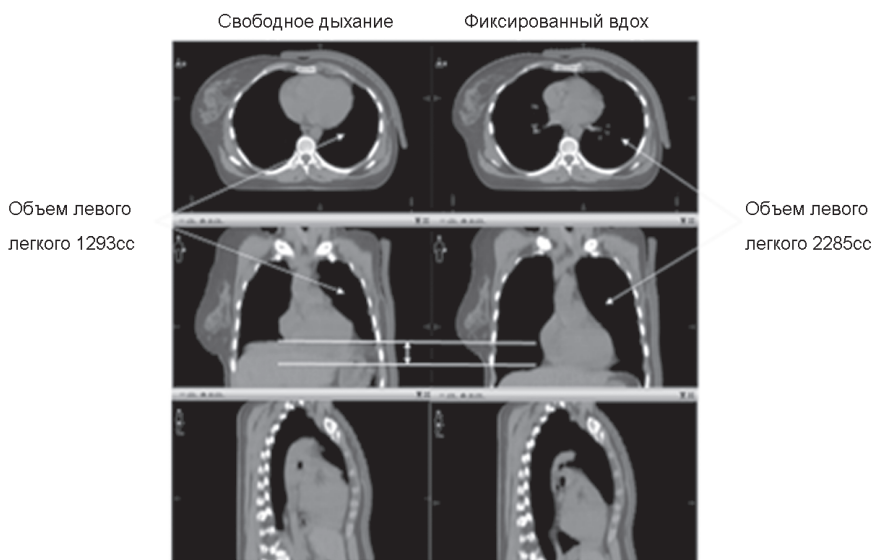


Рис. 1. Сравнительная характеристика объема легких и положения диафрагмы на свободном дыхании и в состоянии фиксированного вдоха

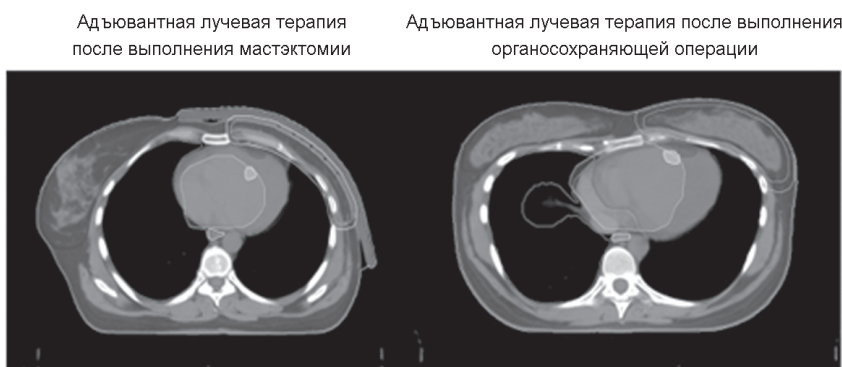


Рис. 2. Сравнительная оценка положения сердца и области передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии при свободном дыхании и в состоянии фиксированного вдоха

вдоха, обеспечиваемой блокировкой баллонного клапана дыхательного контура на основании анализа текущих спирометрических данных и сопоставления их с параметрами предустановки, аналогично предыдущей технике. Лечение в режиме синхронизации с дыхательным циклом требует предварительной тренировки пациента, в процессе которой определяются необходимые для лечения спирометрические характеристики (жизненная емкость легких, время задержки дыхания) и обеспечивается психологическая готовность к проведению процедуры [45—48]. В настоящее время недостаточно сведений о существенных преимуществах одной из представленных техник, позволяющих предпочесть одну из них другой [3, 45].

Следует отметить возможность сочетания данного режима с методиками IMRT и VMAT, что позволит в большей степени снизить дозовую нагрузку на критические органы и обеспечить лучшее покрытие объема мишени [48].

Как правило, при проведении лечения в режиме синхронизации с дыхательным циклом для подведения разовой дозы требуется повторить цикл задержки дыхания несколько раз, что увеличивает продолжительность сеанса лучевой терапии и может приводить к быстрой утомляемости некоторых пациенток [49]. С целью оптимизации времени лечения и уменьшения количества циклов задержки дыхания была предложена методика облучения без использования выравнивающего фильтра (flattening filter free — FFF), изначально разработанная для проведения стереотаксической лучевой терапии [29, 49—53]. Отсутствие выравнивающего фильтра способствует увеличению мощности потока излучения, что сокращает время подведения дозы [2, 29, 49, 50]. При проведении сравнительной оценки различных методик облучения (VMAT, dynamic multileaf collimator (dMLC), Step-and-Shoot) в режиме с выравнивающим фильтром (FF) и без него отмечено сокращение продолжительности сеанса облучения на 22%, 18%, 29%, используя энергию 6 MV, и на 31%, 39% и 25%, используя энергию 10 MV, для VMAT, dMLC и Step-and-Shoot соответственно [49]. При отсутствии выравнивающего фильтра ухудшаются показатели дозового распределения, в связи с чем снижается покрытие объема мишени [49, 50, 52]. Данное исследование продемонстрировало незначительное

увеличение максимальной дозы и снижение минимальной дозы при использовании режима FFF по сравнению с режимом FF. Наилучшее покрытие мишени с наименьшей максимальной и наибольшей минимальной дозой наблюдалось при использовании методики VMAT. В отношении органов риска дозовые характеристики при использовании режима FFF изменились незначительно. В режиме VMAT-FFF отмечены наиболее низкие значения средней дозы для LAD-region, ipsilateralного легкого [49]. Следует отметить, что оценку эффективности режима FFF проводили в исследованиях с небольшим числом наблюдений, в связи с чем требуется дальнейшее изучение возможностей его использования в рутинной практике.

Таким образом, несмотря на применение современных методов лечения, повышающих опухолеспецифическую выживаемость, остается актуальной проблема поиска новых и совершенствование используемых методик лучевой терапии в отношении уменьшения негативного влияния ионизирующего излучения на органы риска, повышения качества жизни и общей выживаемости пациенток.

Контактная информация:

Демешко Павел Дмитриевич — к. м. н., зав. отделом лучевой и комплексной терапии.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

223040, Минский р-н, агр. гор. Лесной;

сп. тел. +375 17 389-95-86.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: П. Д. Д., Е. Л. З., Д. Д. М.

Сбор и обработка материала: П. Д. Д., Е. Л. З., Д. Д. М.

Написание текста: П. Д. Д., Е. Л. З., Д. Д. М.

Редактирование: П. Д. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. *Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2004—2013)*. Minsk: RNPC OMR im. N. N. Aleksandrova; 2014. 382 s. (in Russian)
2. Hooning M. J., Botma A., Aleman B. M., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99(5): 365—75.
3. Shah C., Badiyan S., Berry S., et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2014; 112(1): 9—16.
4. Clarke M., Collins R., Darby S., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005; 366(9503): 2087—106.
5. Sardaro A., Petruzzelli M. F., D'Errico M. P., et al. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer

- patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother. Oncol.* 2012; 103(2): 133—42.
6. Recht A., Comen E. A., Fine R. E., et al. Postmastectomy radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(36): 4431—42.
7. Ragaz J., Olivetto I. A., Spinelli J. J., et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97(2): 116—26.
8. Nixon A. J., Manola J., Gelman R., et al. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16(4): 1374—9.
9. Nilsson G., Holmberg L., Garmo H., et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(4): 380—6.
10. Seddon B., Cook A., Gothard L., et al. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2002; 64(1): 53—63.
11. Senkus-Konefka E., Jassem J. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33(6): 578—93.
12. Lancellotti P., Nkomo V. T., Badano L. P., et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013; 26(9): 1013—32.
13. Harris E. E. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control.* 2008; 15(2): 120—9.
14. Paszat L. F., Mackillop W. J., Groome P. A., et al. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43(4): 755—62.
15. Bouchardy C., Rapiti E., Usel M., et al. Excess of cardiovascular mortality among node-negative breast cancer patients irradiated for inner-quadrant tumors. *Ann. Oncol.* 2010; 21(3): 459—65.
16. Giordano S. H., Kuo Y. F., Freeman J. L., et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97(6): 419—24.
17. Schultz-Hector S., Trott K. R. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67(1): 10—8.
18. Demirci S., Nam J., Hubbs J. L., et al. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 73(4): 980—7.
19. Joiner M., Van der Kogel A. *Basic Clinical Radiobiology*. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. 375 p.
20. Young E. F., Smilenov L. B. Impedance-based surveillance of transient permeability changes in coronary endothelial monolayers after exposure to ionizing radiation. *Radiat. Res.* 2011; 176(4): 415—24.
21. Hojris I., Overgaard M., Christensen J. J., Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials. *Lancet.* 1999; 354(9188): 1425—30.
22. Corn B. W., Trock B. J., Goodman R. L. Irradiation-related ischemic heart disease. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8(4): 741—50.
23. Harris E. E., Correa C., Hwang W. T., et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(25): 4100—6.
24. Yusuf S. W., Sami S., Daher I. N. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol. Res. Pract.*; 2011: 317659.
25. Adams M. J., Lipshultz S. E., Schwartz C., et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003; 13(3): 346—56.
26. Rutqvist L. E., Liedberg A., Hammar N., Dalberg K. Myocardial infarction among women with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40(2): 359—63.
27. Vallis K. A., Pintilie M., Chong N. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(4): 1036—42.
28. Stewart F. A., Hoving S., Russell N. S. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat. Res.* 2010; 174(6): 865—9.
29. Georg D., Knoos T., McClean B. Current status and future perspective of flattening filter free photon beams. *Med. Phys.* 2011; 38(3): 1280—93.
30. Zagar T. M., Marks L. B. Breast cancer radiotherapy and coronary artery stenosis: location, location, location. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(4): 350—2.
31. Correa C. R., Litt H. I., Hwang W. T. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(21): 3031—7.
32. Lu J. J., Brady L. W., eds. *Decision Making in Radiation Oncology: Volume 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. 570 p.
33. Lee N. Y., Riaz N., Lu J. J., eds. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Springer International Publishing; 2015. 541 p.
34. Haffty B. G., Wilsson L. D., eds. *Handbook of Radiation Oncology*. Jones & Bartlett Learning; 2009. 797 p.
35. Krengli M., Masini L., Caltavuturo T., et al. Prone versus supine position for adjuvant breast radiotherapy: a prospective study in patients with pendulous breasts. *Radiat. Oncol.* 2013; 8: 232.
36. Lohr F., El-Haddad M., Dobler B., et al. Potential effect of robust and simple IMRT approach for left-sided breast cancer on cardiac mortality. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74(1): 73—80.
37. Nieder C., Schill S., Kneschaurek P., Molls M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat. Oncol.* 2007; 2: 20.
38. Mayo C. S., Urie M. M., Fitzgerald T. J. Hybrid IMRT plans-concurrently treating conventional and IMRT beams for improved breast irradiation and reduced planning time. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61(3): 922—32.
39. Osman S. O., Hol S., Poortmans P. M., Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother. Oncol.* 2014; 112(1): 17—22.

40. Viren T., Heikkilä J., Myllyoja K., et al. Tangential volumetric modulated arc therapy technique for left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2015; 10: 79.
41. Tyrán M., Mailleux H., Tallet A., et al. Volumetric-modulated arc therapy for left-sided breast cancer and all regional nodes improves target volumes coverage and reduces treatment time and doses to the heart and left coronary artery, compared with a field-in-field technique. *J. Radiat. Res.* 2015; 56(6): 927—37.
42. Lettmaier S., Kreppner S., Lotter M., et al. Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer: a dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy. *Radiother. Oncol.* 2011; 100(2): 189—94.
43. Wazer D., Arthur D., Vicini F., eds. *Accelerated Partial Breast Irradiation Techniques and Clinical Implementation*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. 436 p.
44. Kron T., Willis D., Link E., et al. Can we predict plan quality for external beam partial breast irradiation: results of a multicenter feasibility study (Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 06.02). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 87(4): 817—24.
45. Mittauer K. E., Deraniyagala R., Li J. G., et al. Monitoring ABC-assisted deep inspiration breath hold for left-sided breast radiotherapy with an optical tracking system. *Med. Phys.* 2015; 42(1): 134—43.
46. Mast M. E., van Kempen-Harteveld L., Heijnenbroek M. W., et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: does IMRT reduce the cardiac dose even further? *Radiother. Oncol.* 2013; 108(2): 248—53.
47. Nissen H. D., Appelt A. L. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients *Radiother Oncol.* 2013; 106(1): 28—32.
48. Remouchamps V. M., Vicini F. A., Sharpe M. B., et al. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55(2): 392—406.
49. Koivumäki T., Heikkilä J., Vaananen A., et al. Flattening filter free technique in breath-hold treatments of left-sided breast cancer: The effect on beam-on time and dose distributions. *Radiother. Oncol.* 2016; 118(1): 194—8.
50. Kretschmer M., Sabatino M., Blechschmidt A., et al. The impact of flattening-filter-free beam technology on 3D conformal RT. *Radiat. Oncol.* 2013; 8: 133.
51. Fu W., Dai J., Hu Y., et al. Delivery time comparison for intensity-modulated radiation therapy with/without flattening filter: a planning study. *Phys. Med. Biol.* 2004; 49(8):1535—47.
52. Thomas E. M., Popple R. A., Prendergast B. M., et al. Effects of flattening filter-free and volumetric-modulated arc therapy delivery on treatment efficiency. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2013; 14(6): 4328.
53. Spruijt K. H., Dahele M., Cuijpers J. P., et al. Flattening filter free vs flattened beams for breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85(2): 506—13.

Поступила 24.08.17.



¹Н. Ф. СОРОКА, ²О. В. СИНЯЧЕНКО

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ БЕЛОРУССКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

²Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Представлен материал по истории белорусской ревматологии, охватывающий период от древнейших времен, периода мифов Полоцкого княжества и до конца XX в. Излагаются методы лечения заболеваний суставов, используемые в восточно-славянской народной медицине. Описан вклад в белорусскую ревматологию и мировую медицинскую науку таких известных врачей, как Ф. Скорина, К. И. Гибенталь, А.-Ф. О. Адамович, Ф. И. Пастернацкий, Б. Ф. Вериго, К. И. Грум-Гржимайло, И. М. Догель, С. С. Зимницкий, Я. Г. Этингер, Дж. Чердж, А. Я. Прокопчук, Г. Х. Довгялло, Г. П. Матвейков.

Ключевые слова: история, ревматология Беларуси.

The article represents abstracts on Belarussian rheumatology history since ancient times covering the period beginning from Polotskoe Principality myths till the end of the 20th century. Treatment methods for joints used in the East Slavic folk medicine are being described. The contribution into Belarus rheumatology and the world medical science of such famous doctors as F. Skoryna, K. I. Hubenthal, A.-F. O. Adamovich, F. I. Pasternatsky, B. F. Verigo, K. I. Grum-Grzymaylo, I. M. Dogel, S. S. Zimnitskiy, Ya. G. Etinger, G. Cherge, A. Ya. Prokopchuk, G. H. Dovgyallo, G. P. Matveikov is presented.

Key words: history, Belarussian rheumatology.

HEALTHCARE. 2018; 4: 47—52.

CHAPTER OF BELARUSSIAN RHEUMATOLOGY HISTORY

N. F. Soroka, O. V. Sinyachenko

Белорусская медицина прошла длительный путь своего развития. Изучение ее истории имеет научное, нравственное и воспитательное значение в формировании мировоззрения современных врачей. Прошлое мы изучаем для того, чтобы лучше понять и оценить настоящее, поскольку познание закономерностей развития любого явления в прошедшем времени помогает нам предвидеть будущее. Ревматология, как и любая другая область медицины, представляет собой не соединение готовых истин, а результат длительного и сложного процесса. В каждый конкретный период ревматология отражала определенный этап развития знаний о том, что связано с болезнями опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани, сердца, сосудов и др. Изучение ревматологии обязательно включает основательное знакомство с ее историей [1]. Не зная прошлого, невозможно понять подлинный смысл настоящего и цели будущего.

Медицина древних восточных славян в основном строилась на стремлении воздействовать на злых духов, которые вызывали болезни конечностей (например, на духов марену и навь) [2]. В отличие от божеств эти духи отно-

сились к более низким уровням мифологической системы, находились в постоянном взаимодействии с человеком, ежедневно определяя особенности его физического состояния. Восточные славяне различали духов суставов и использовали амулеты, предохраняющие от таких болезней костно-суставного аппарата, нередко вырезая их из листов свинца и олова по образу болезненного сустава или всей конечности (вотивы), которые затем приносили в жертву богам [3]. Согласно восточно-славянской мифологии, избавляли людей от болезней суставов женские духи вилы, а в христианских традициях исцеляли людей от хромоты апостол Павел (см. цв. вклейка) и святой архангел Рафаил (см. цв. вклейку). Содержание мифов того времени считалось всегда реальным, всегда правдивым. Мифологические источники при всей их неточности в специфической форме восполняют исторические факты познания прошлого.

Из приютов для увечных и неизлечимых калек после крещения Руси появились богадельни (шпитали), где использовали традиции медицины Византии [4]. Призрение (лечение) болезней костей и суставов в X и XI вв.

осуществляли в монастырях обученные костоправной науке монахи, о чем вспоминает летописец Нестор. В Полоцком княжестве вышел сборник законодательных актов, в котором определялись положение лечца в обществе, и тогда начали создаваться «банные» здания для страдающих суставно-мышечными болезнями. Наиболее почитаемыми святыми целителями, к которым чаще всего обращались за помощью люди с заболеваниями костей и суставов (камчугом), на территории современной Беларуси в XII и XIII вв. были Косьма (Кузьма) и Дамиан (Демьян) Бессеребрянники (см. цв. вклейку) и Святой целитель Пантелеймон (см. цв. вклейку).

Мифы Полоцкого княжества гласят, что на дне Алатырского (Балтийского) моря лежит Алатырь-камень («всем камням отец»), обладающий чудесными целебными свойствами в отношении болезней суставов [5]. В древних традициях современных белорусов считалось, что магические камни могли приносить пользу только нравственно чистому человеку (симпатические свойства). Они были элементом лечебной магии, входили в состав лекарственных препаратов. На камнях выгравировывали изображения костей, что якобы усиливало их магические свойства как оберегов от болезней опорно-двигательного аппарата. Зелень изумруда якобы исцеляла суставы (минерал применялся как наружное средство, так и внутрь, когда его растирали на особом медицинском оселке, смешивая с медом и вином). Янтарь служил лекарством при опорно-двигательных нервных расстройствах, а малахит помогал при болях в позвоночнике и мышцах. Заболевания суставов также лечили обкуриванием дымом от живого огня. Древние славяне считали, что положительным действием на болезненные суставы обладает красный дым при горении травы зверобоя и веток метлы, которой заметали церковь, рубашки умершего человека, высушенной крови черного петуха. Особыми лечебными свойствами наделялся пепел. В мифах болезни суставов божественные силы исцеляли «погашенным углем», когда больным наши предки давали выпить воду, в которую бросали угольки, а также смазывали ею пораженные конечности, сопровождая процедуру специальным заговором [6]. Кроме того, больных с суставными заболеваниями восточные славяне купали в воде, в которой кузнецы ранее охлаждали железо.

С XIII в. стали широко использовать лечение позвоночника топтанием, но «топтальной» должна была быть женщина, обязательно родившая близнецов мужского пола. В Беларуси и Украине, когда заболел отец, по его спине заставляли ходить сына. Процесс лечения «топтанием» сопровождался произношением вслух различных заклинаний и молитв. Применялись и другие способы излечения болей в позвоночнике. Например, «ломание хребта», которое заключалось в том, что страдающего болями в позвоночнике неожиданно для него другой человек бросал через себя на спину. Искусство «вправлять кости», которым владели знахари, часто переходило по наследству через многие поколения как семейная тайна. Подчеркнем, что отдельные костоправы были крестьянами и в преобладающем большинстве лечили своих пациентов без какого-либо гонорара.

В восточно-славянской народной медицине с древнейших времен для лечения заболеваний суставов использовали различные растения, о чем рассказывают многие «лечебники» и «травники» — рукописные книги той эпохи [7]. Славянские племена для местного лечения артрита использовали траву аврана, андромеды, будры, вереска, грудницы, грушанки и клевера, корень аронника, дягиля, каштана, купены, лопуха и очитка, кору барбариса, масло из семян черной белены, цветки ромашки, листья багульника, белокопытника, вахты, вербейника и буквицы [8]. Кроме того, с успехом применяли настои и отвары гераньи, горца, горечавки и ивы.

Наиболее известным считается использование мандрагоры для купирования болей в суставах. В течение столетий белорусы использовали вытяжку из корня этого растения, называемого «человекоподобным растением». Из мандрагоры готовили также шейные амулеты-обереги, а пластыри и масла прикладывали к болезненным костным сочленениям. Параллельно применяли мед, который, как считалось, обладает магическими свойствами [9]. И сейчас артриты успешно лечат прополисом («королевское желе») — клейкой смолой, продуцируемой пчелами и содержащей большое количество биологически активных веществ с противовоспалительными свойствами. Как средство против болезней суставов с XV в. упоминается также пчелиный яд.

В конце XV в. в Полоцке родился один из величайших белорусских исторических деятелей, ученый, писатель, переводчик, художник, доктор философии и медицины, поэт и просветитель Ф. Л. Скорина (~1490—1551) (см. цв. вклейку). Ф. Скорина окончил медицинский факультет Ягеллонского университета в Кракове. Степень доктора медицины получил 9 ноября 1512 г., успешно сдав экзамены в Падуанском университете в Италии, где было достаточно специалистов, чтобы эту защиту подтвердить.

Вопреки распространенному мнению, Ф. Скорина в Падуанском университете не учился. Он прибыл туда именно для сдачи экзамена на научную степень. В представлении членам Ученого совета говорилось: *«...прибыл некий весьма ученый бедный молодой человек, доктор искусств, родом из очень отдаленных стран, возможно, за четыре тысячи миль и более от этого славного города, для того чтобы увеличить славу и блеск Падуи, а также процветающего собрания философов гимназии и святой нашей Коллегии. Он обратился к Коллегии с просьбой разрешить ему в качестве дара и особой милости подвергнуться милостью Божьей испытаниям в области медицины при этой святой Коллегии. Если, Ваши превосходительства, позволите, то представлю его самого. Молодой человек и вышеупомянутый доктор носит имя господина Франциска, сына покойного Луки Скорины из Полоцка, русин...»*. Ф. Скорина блестяще выдержал строгий экзамен и стал доктором медицины.

В Праге Ф. Скорина лечил пациентов с заболеваниями суставов медным купоросом, скипидаром и уксусом, впервые использовал многие редкие растения, произраставшие в созданном им Королевском ботаническом саду. Ф. Скорина имел также ученую степень доктора вольных искусств, был широко известен как восточно-славянский первопечатник и философ-гуманист.

В XVII в. в белорусских банях с лечебной целью при «ломоте в костях» (болях в суставах) проводили кровопускания. В первом ежегодном календаре, который с 1661 г. издавался Посольским приказом, приводились наиболее благоприятные дни для банного кровопускания. Болезни суставов и позвоночника лечили также паром, «когда луна будет в ущербе».

Гипсовые повязки при травмах и болезнях костно-суставной системы впервые в 1812 г. предложил использовать основоположник десмургии К. И. Гибенталь (1786—1858) (см. цв. вклейку), который обучался в Геттингенском и Марбургском университетах, в 1805 г. получил степень доктора медицины. В 1811 и 1812 гг. К. И. Гибенталь работал инспектором Минской врачебной управы. В это же время он впервые попробовал использовать гипс для лечения переломов. Существует версия, что К. И. Гибенталь делал из гипса бюст своего друга, когда к нему привезли рабочего с переломом руки. Увидев, как быстро и надежно застывает гипс, он решил использовать его для фиксации локтевых костей в одном положении. Свой медицинский опыт К. И. Гибенталь описал в рапорте Медико-хирургической академии и в статье «Новый способ лечить переломы костей» в немецком медицинском журнале. Но принять столь смелый нетрадиционный метод лечения переломов общество было не готово. Прошло 40 лет, прежде чем гипс стали использовать в лечебной практике. Правда, есть сведения, что даже на Бородинском поле в составе армии К. И. Гибенталь негласно лечил раненых с помощью гипса. В 1816 г. К. И. Гибенталь переехал в Витебск, где работал оператором и инспектором врачебной управы. Популярность врача рождала и множество толков. Особенно обсуждали витебчане его опыты по трансплантации, в ходе которых он пришивал поросенку вместо отрубленных ног утиные лапки, а коту вместо хвоста — петушиный гребешок. В Витебске К. И. Гибенталь прожил до конца своих дней.

Белорусский врач А.-Ф. О. Адамович (1802—1881) (см. цв. вклейку) с 1842 г. начал публиковать статьи о минеральных водах Друскеник (Друскенинкай) и Стоклишек, в которых давалась оценка использования ванн при болезнях локомоторного аппарата. А.-Ф. О. Адамович с 1824 г. работал в Виленском университете, а с 1834 г. — профессором Виленской медико-хирургической академии.

К фундаторам современной ревмокуртологии относится Ф. И. Пастернацкий (1845—1902) (см. цв. вклейку), который родился в белорусской деревне Пятевщина Игуменского уезда. В 1871 г. он с отличием окончил медицинский факультет Киевского университета Св. Владимира. Федор Игнатьевич работал в Петербургской военно-медицинской академии, изучал

минеральные воды с целью использования их при болезнях суставов.

Основоположником применения преформированных физических факторов в лечении дегенеративно-воспалительных заболеваний костно-суставного аппарата считается Б. Ф. Вериго (1860—1925) (см. цв. вклейку), установивший, что гальванический ток в зависимости от силы и направления блокирует либо двигательные, либо чувствительные нервные волокна. Он же открыл явление катодической депрессии (длительное понижение возбудимости, развивающееся вторично вслед за ее повышением в области приложения катода) [10]. Бронислав Фортунатович родился в Витебской губернии, в 1881 г. окончил Санкт-Петербургский университет, а в 1886 г. — Военно-медицинскую академию, был учеником И. М. Сеченова и И. П. Павлова, в 1888 г. защитил докторскую диссертацию, в 1897—1914 гг. занимал должность профессора Новороссийского университета в Одессе, с 1917 г. — Пермского университета.

Первые сведения о ревматизме как о заболевании суставов встречаются еще в древнекитайской медицине. Еще Гиппократ в ~460—377 до н. э. описал клинику острого ревматического мигрирующего полиартрита [11], а выделение ревматизма в отдельное заболевание связано с работами французского врача Г. де Байю (1538—1616), который ввел в литературу термин «ревматизм» (известная работа «Liber de rheumatismo et pleuritide dorsali», написанная в 1591 г. и опубликованная после смерти врача его племянником в 1642 г.) [12]. Некоторые современники называют Г. де Байю (1538—1616) «отцом ревматологии» [13].

Основоположником детской ревмокурортологии считается белорусский врач-писатель, уроженец Могилева К. И. Грум-Гржимайло (1794—1874) (см. цв. вклейку), который в 1817 г. окончил Виленский университет, спустя 2 года получил звание лекаря, а в 1825 г. — доктора медицины и хирургии. Кондратий Иванович опубликовал «Наставление по лечению детских болезней» и «Полное систематическое описание минеральных вод, лечебных грязей и купаний в Российской империи», в которых представил рекомендации по медикаментозному и курортному лечению ревматизма в педиатрической практике.

В 1868 г. белорусский врач-фармаколог И. М. Догель (1830—1916) (см. цв. вклейку)

впервые привел данные о значимости мышечного компонента в происхождении первого тона сердца при ревматических пороках. Иван Михайлович родился в белорусском имении Залесье. В 1854 г. окончил Петербургскую военно-медицинскую академию, а в 1863 г. защитил докторскую диссертацию. С 1869 г. преподавал на медицинском факультете Казанского университета, стал почетным профессором ряда высших учебных заведений. В 1865 г. стажировался в клиниках Германии (Гейдельберг, Лейпциг), изучал морфологию и физиологию сердца при ревматизме. В 1866 г. И. М. Догель впервые экспериментально показал возможность рефлекторной остановки сердечной деятельности при раздражении чувствительных нервных окончаний слизистой оболочки носа.

В белорусских Хославичах Мстиславского уезда Могилевской губернии родился С. С. Зимницкий (1873—1927) (см. цв. вклейку) — известный врач-терапевт, представитель функционального направления в клинической медицине, который разрабатывал вопросы диагностики и лечения ревматического эндокардита и сочетанных аортально-митральных пороков сердца (результаты опубликованы в 1907 и 1923 гг.). Кроме того, С. С. Зимницкий предложил оригинальную функциональную диагностическую пробу почек (проба Зимницкого), применяемую до сих пор. В 1898 г. Семен Семенович окончил Петербургскую военно-медицинскую академию, в 1901 г. защитил докторскую диссертацию. В 1902 и 1903 гг. стажировался за границей по терапии, биохимии, патологической анатомии, бактериологии и иммунологии ревматизма, работал в лаборатории И. И. Мечникова. В 1904 г. С. С. Зимницкий был командирован во фронтовую Никольск (ныне Уссурийск), где заведовал бактериологической лабораторией и терапевтическим отделением госпиталя. С 1906 г. стал руководить кафедрой частной патологии и терапии медицинского факультета Казанского университета и одновременно (с 1924 г.) кафедрой инфекционных болезней Казанского института усовершенствования врачей.

Метод электрокардиографии при ревматических пороках сердца одним из первых стал разрабатывать Я. Г. Этингер (1887—1951), родившийся в Минске (см. цв. вклейку) и окончивший в 1913 г. Берлинский университет. В 1920 и 1921 гг. он работал заведующим

терапевтическим отделением Витебской городской больницы. С 1932 г. заведовал кафедрой пропедевтики внутренних болезней, в 1941—1949 гг. — кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института. Он придерживался точки зрения, что ревматизм в большинстве случаев протекает без поражения суставов, внес много ценного в диагностику ревматических пороков сердца, изучение поражений серозных оболочек и расстройств сердечного ритма. Яков Гиляриевич впервые определил диссоциацию с интерференцией и узловым ритмом как проявление активного ревмокардита. Долгое время Я. Г. Этингер был консультантом Лечебного санитарного управления Кремля. В 1950 г. арестован как один из «врачей-вредителей», в 1951 г. умер после пыток в Лефортовской тюрьме.

Невдалеке от Минска, в деревне Долгиново, родился будущий всемирно известный патолог Дж. Чердж (Яков Чергин) (1910—2005) (см. цв. вклейку). В 1933 г. Яков Вольфович окончил медицинский факультет Виленского университета, спустя 3 года получил ученую степень доктора медицины по экспериментальному исследованию действия гонадотропных гормонов, а в 1937 г. Я. В. Чергин (уже как Дж. Чердж) эмигрировал в Нью-Йорк, где изучал сульфаниламидные препараты в одной из бактериологических лабораторий, участвовал во Второй мировой войне. Дж. Чердж впервые (1951 г.) описал особую форму ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системного гранулематозного эозинофильного васкулита (аллергический ангиит, синдром Черджа — Стросс) [14].

Поражение опорно-двигательного аппарата при сифилисе разрабатывал уроженец села Чемеры Слонимского уезда Гродненской губернии А. Я. Прокопчук (1896—1970) (см. цв. вклейку). Андрей Яковлевич во время Первой мировой войны служил в должности ротного фельдшера, затем работал в Пинске и Бресте. В 1923 г. А. Я. Прокопчук окончил медицинский факультет Московского университета, проходил стажировку во Франции (Пастеровский институт, Парижский университет Сорбонна), после чего с 1931 г. работал в Минском медицинском институте. В 1932 г. А. Я. Прокопчук стал основателем и руководителем Белорусского научно-исследовательского

кожно-венерологического института, спустя 3 года защитил докторскую диссертацию, в 1940 г. избран членом Президиума АН Белоруссии. Кроме того, он заведовал кафедрой кожных и венерических болезней Минского государственного медицинского института. Именно А. Я. Прокопчук впервые предложил лечить красную волчанку акрихином, положив начало аминохинолиновой терапии заболевания.

Современную ревматологическую школу в Республике Беларусь основал Г. Х. Довгялло (1902—1974) (см. цв. вклейку), который в 1923 г. окончил Витебскую духовную семинарию, а в 1928 г. — медицинский факультет Белорусского государственного университета. Георгий Хрисанфович работал в Полоцке и Витебске, затем заведовал кафедрой госпитальной терапии в Минском медицинском институте. Именно на этой кафедре вырос будущий патриарх белорусской ревматологии профессор Г. П. Матвейков (1929—2002).

Григорий Павлович (см. цв. вклейку) родился в деревне Мадора Рогачевского района Гомельской области. По окончании в 1954 г. Минского медицинского института в течение 3 лет заведовал врачебным участком в Гродненской области. С 1956 г. его жизнь была связана с Минским медицинским институтом — аспирант, ассистент, доцент, профессор. В 1963 г. Г. П. Матвейков возглавил вновь созданную кафедру госпитальной терапии, позднее переименованную во 2-ю кафедру внутренних болезней Минского медицинского института, которой успешно руководил в течение 31 года. С 1994 г. до последних дней жизни работал профессором на этой же кафедре.

В 1959 г. Г. П. Матвейков успешно защитил кандидатскую, в 1967 г. — докторскую диссертацию на тему «Клинико-электрофизиологический анализ сердечной деятельности при хроническом тонзиллите». В 1969 г. ему было присвоено ученое звание профессора.

Талантливый ученый и организатор Григорий Павлович стоял у истоков развития ревматологической службы в Беларуси. Он явился основателем школы врачей-ревматологов. Совместно со своими учениками Г. П. Матвейков активно разрабатывал наиболее актуальные проблемы ревматологии: методы ранней диагностики системных заболеваний соединительной ткани и заболеваний суставов, наиболее эффективные схемы и методики их лечения.

Под руководством Г. П. Матвейкова защищено 5 докторских и 58 кандидатских диссертаций. Профессор Г. П. Матвейков автор известных книг по проблемам ревматологии «Тонзиллогенные поражения сердца» (1974), «Клиническая реография» (1976), «Ревматизм» (1979), «Справочник ревматолога» (1983) и др. Ученики Григория Павловича занимали и занимают многие руководящие должности в системе здравоохранения Беларуси. С 1968 по 1990 г. профессор Г. П. Матвейков по совместительству работал главным терапевтом Министерства здравоохранения Республики Беларусь, много внимания уделял совершенствованию терапевтической службы. Более 20 лет был председателем Белорусского республиканского научно-общества терапевтов.

В заключение отметим, что нельзя быть равнодушным к своей истории. Гордость за прошлое медицинской науки рождает уважение к ее настоящему. Быть человеком высокой культуры — одно из основных требований, предъявляемых к врачу. Как отмечал в свое время А. С. Пушкин (1799—1837), «уважение к минувшему — вот черта, отличающая образованность от дикости». «Седая древность» останется для будущих поколений врачей интересной эпохой, поскольку позволяет проследить этапы развития ревматологии. Представленный материал свидетельствует о том, что современная ревматология в Беларуси прошла длительный путь становления. У ее истоков стояли многие выдающиеся профессора и известные врачи, своей деятельностью прославившие не только свою республику, но и российскую медицинскую науку.

Контактная информация:

Сорока Николай Федорович — д. м. н., профессор,

зав. 2-й кафедрой внутренних болезней.

Белорусский государственный медицинский университет. 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. +375 17 277-27-93.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Ф. С., О. В. С.

Сбор и обработка материала: Н. Ф. С., О. В. С.

Написание текста: Н. Ф. С., О. В. С.

Редактирование: Н. Ф. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Sinyachenko O. V. *Pages of the History of Rheumatology*. Donetsk: Donechchina; 2005. (in Russian)
2. Taylor E. B. *Primitive Culture*. Moscow: Politizdat; 1989. (in Russian)
3. Sinyachenko O. V. *Rheumatology in mythology*. *Ukrainian Rheumatol. J.* 2013; 52(2): 99—103. (in Russian)
4. Vlasov P. V. *Medieval monastic hospitals*. *Sovet. zdravookhranenie*. 1990; 11: 71—5. (in Russian)
5. Tokarev S. A. *Myths of the World*. *Sovetskaya entsiklopediya*. Moscow, 1991. (in Russian)
6. Moskalenko M. N. *Ukrainian Spells*. Kiev: Dnipro; 1993. (in Russian)
7. Gammerman A. F., Kadaev G. N., Yatsenko-Hmelevskiy A. V. *Medicinal Herbs*. Moscow: Vysshaya shkola; 1990. (in Russian)
8. Ges D. K., Gorbach N. V., Kadaev G. N. *Medicinal Plants and their Use*. Minsk: Nauka i tehnika; 1975. (in Russian)
9. Rossiyskiy D. M. *History of National Medicine and Health*. Moscow: Medgiz; 1956. (in Russian)
10. Grabovskaya L. I. *Scientific activity of B. F. Verigo in Novorossiysk University*. *Vrachebnoe delo*. 1951; 10: 933—4. (in Russian)
11. Karpov V. P. *Hippocrates and Hippocrates collection*. *Hippocrates: Selected books*. Moscow: Medicina; 1936: 9—81. (in Russian)
12. Rossle R. *Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefässentzündungen*. *Virch. Arch.* 1933; 288: 780—832.
13. Kaiser H., Keitel W. *Guillaume de Baillou (1538—1616) — Vater des «Rheumatismus»?* *Z Rheumatol.* 2006; 65(6): 743—6.
14. Beketova T. V. *The historical stages of the study of systemic necrotizing vasculitis*. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012; 52(3): 133—7. (in Russian)

Поступила 12.01.2018.



О. А. СУДЖАЕВА, С. Г. СУДЖАЕВА, Т. С. ГУБИЧ, Н. А. КАЗАЕВА, О. М. КОРНЕЛЮК

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь

Цель исследования. Разработать алгоритм проведения нагрузочных тестов у пациентов с пороками клапанов сердца ревматической этиологии.

Материал и методы. Обследованы 62 пациента с хронической ревматической болезнью сердца в возрасте от 36 до 67 (средний возраст $53,3 \pm 8,8$ года), из них 42 (68%) женщины и 20 (32%) мужчин.

Результаты и обсуждение. Выполнение диагностических тестов с физической нагрузкой до операции возможно лишь у 38% пациентов с пороками клапанов сердца ревматической этиологии ввиду высокой распространенности (62%) противопоказаний. Рекомендовано использовать субмаксимальный симптом-лимитированный тест, протокол Брюса с нагрузкой на велоэргометре, который позволяет проводить исследование в полугоризонтальном положении пациента для уменьшения риска падения. При применении вышеописанного подхода к проведению нагрузочных тестов ни у одного из обследованных какие-либо серьезные нежелательные явления не наблюдались.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца, нагрузочный тест, показания, противопоказания, спиро-велоэргометрическая проба.

Objective. To develop an algorithm of carrying out stress tests at patients with valvular heart diseases.

Materials and methods. 62 patients with the chronic rheumatic heart disease including 42 (68%) women and 20 (32%) men aged 36 to 67 (average age 53.3 ± 8.8 years) were examined.

Results. Performance of diagnostic exercise stress tests before the surgery is possible only for 38% of patients with rheumatic valvular heart disease because of the contraindications high (62%) occurrence. Use of the submaximal symptom-limited test, Bruce's protocol with a bicycle load allowing perform the research in the patient's semi-horizontal position decreasing the risk of his/her falling down is recommended for this category of patients. When using the above mentioned approach to carrying out stress tests, no serious undesirable phenomenon was observed.

Conclusion. Load researches at persons with valvular heart disease before the surgery allowed tap the latent symptoms and heart failure at 71% of patients, estimate the surgical intervention efficiency, and develop the physical rehabilitation program.

Key words: chronic rheumatic heart disease, stress test, indications, contraindications, spiro-bicycle ergometer test.

HEALTHCARE. 2018; 4: 53—61.

SPECIFIC FEATURES OF CARRYING OUT STRESS TESTS AT PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASES

O. A. Sudzhayeva, S. G. Sudzhayeva, T. S. Gubich, N. A. Kazayeva, O. M. Kornelyuk

На протяжении длительного периода времени клапанные пороки являлись противопоказаниями для проведения нагрузочных тестов [2]. Однако в 2012 г. вышли Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с заболеваниями клапанов, где отдельный раздел посвящен возможностям нагрузочных тестов у этой категории пациентов с акцентом на то, что нагрузочные тесты в этом случае не должны использоваться для верификации ишемической болезни сердца (ИБС) и/или исключения стенозов коронарных артерий [1].

При наличии симптомных пороков клапанов единственной приемлемой тактикой ведения является оперативное лечение.

Значительно более дискуссионным является вопрос ведения асимптомных лиц со стенозами аортального и митрального клапанов (АОК и МК), а также с аортальной и митральной регургитацией (АР и МР). Именно у асимптомных пациентов при пробах с физической нагрузкой (ФН) возможно получение дополнительной информации, позволяющей определиться с дальнейшей тактикой ведения (рис. 1, 2). Согласно Рекомендациям ESC (2012), стресс-тесты позволяют получить также дополнительную информацию при стратификации риска у пациентов с аортальным стенозом (АС) (см. рис. 1).

Нагрузочные тесты у бессимптомных пациентов весьма информативны для оценки

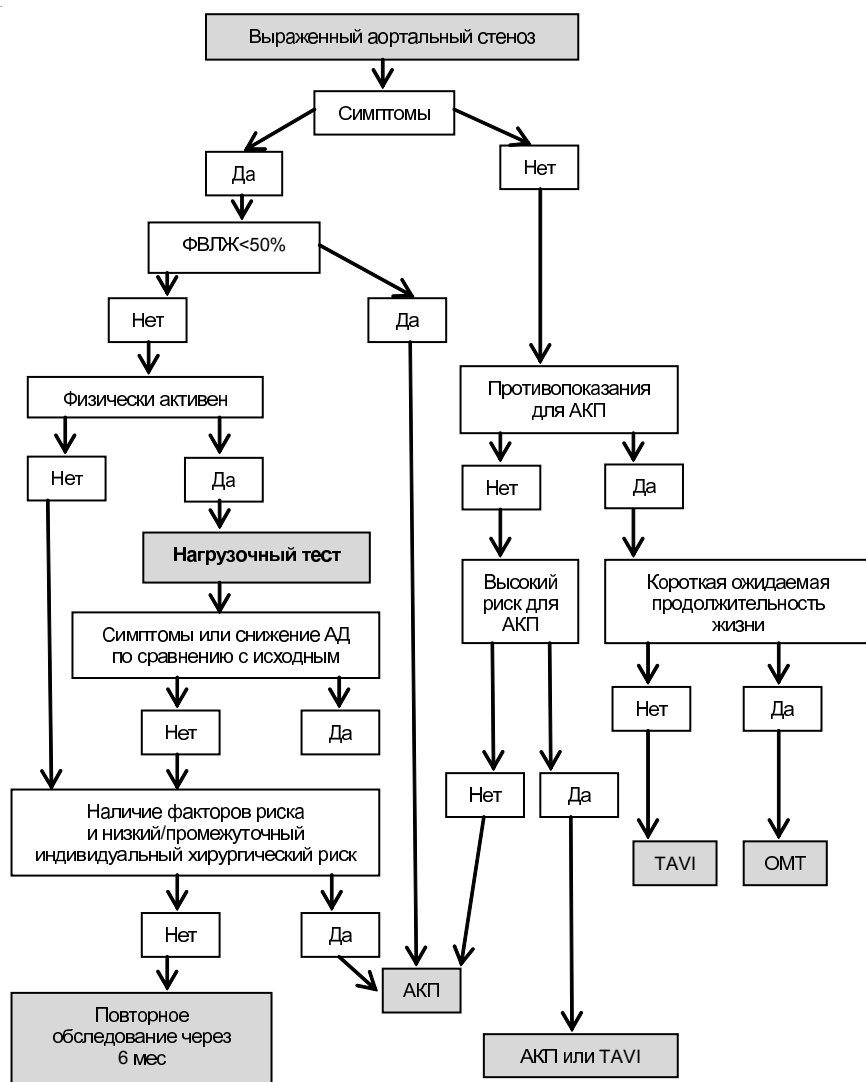


Рис. 1. Ведение пациентов с выраженным аортальным стенозом:
 ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка;
 АД — артериальное давление; АКП — протезирование аортального клапана; TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана;
 OMT — оптимальная медикаментозная терапия

прогноза и риска развития неблагоприятных исходов: появление симптомов в процессе выполнения нагрузочного теста является весьма четким предиктором развития симптомов на протяжении ближайших 12 мес (особенно у физически активных пациентов моложе 70 лет). Падение АД или появление выраженной депрессии сегмента ST обладают меньшей предсказательной ценностью у данной категории лиц [1].

Ведение бессимптомных пациентов с АР по-прежнему является предметом дискуссий. Значение стресс-тестов при отборе лиц для хирургического лечения и определения прогноза не столь велико, и они не входят в алгоритм обя-

зательного обследования. Однако проведение проб с ФН позволяет подобрать оптимальный режим физической активности у бессимптомных пациентов с АР, не нуждающихся в немедленном хирургическом лечении.

При проведении повторных стресс-тестов каждые 6 мес можно выявить отрицательную динамику переносимости нагрузки. Это может являться одним из показаний к оперативному лечению бессимптомных лиц с АР [1]. Наиболее часто результатом острой ревматической лихорадки является поражение МК, в частности развитие стеноза.

Стресс-тесты при стенозе МК показаны у бессимптомных пациентов или в том случае, если выраженность симптомов не соответствует анатомической выраженности стеноза.

Стресс-эхокардиография (стресс-эхоКГ) с ФН является весьма информативной для оценки динамики градиента на МК и/или давления в легочной артерии и определения показаний к хирургическому лечению (см. рис. 2) [1].

Таким образом, целесообразность проведения нагрузочного тестирования у лиц с пороками клапанов сердца не вызывает сомнения. Однако ни в Рекомендациях ESC (2012), ни в Рекомендациях ACC/AHA (2014) не отмечено, какой протокол нагрузочного тестирования можно использовать у лиц с пороками клапанов сердца. Между тем вследствие наличия порока высока вероятность развития серьезных осложнений как во время тестирования, так и после него [2]. Осложняется данная ситуация тем, что в области нагрузочного тестирования у лиц с пороками клапанов практически не проводились многоцентровые исследования [5]. Согласно данным L. A. Pierard и соавт., критериями патологического результата нагрузочных тестов

у бессимптомных лиц с выраженным АС являются следующие.

1. Появление симптомов в процессе теста с ФН: одышка, стенокардия, синкопе/предсинкопе.

2. Падение АД в процессе нагрузки или прирост САД менее 20 мм рт. ст.

3. Достижение в процессе теста мощности нагрузки менее 80% от должного с учетом возраста.

4. Появление горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST 2 мм и более от исходного уровня, не связанной с другими причинами.

5. Появление желудочковых нарушений ритма [4].

У бессимптомных пациентов с АС проведение симптом-лимитированного теста с ФН предпочтительнее, чем стресс-теста с добутамином. В качестве ФН

может использоваться велоэргометрическая проба (ВЭП) или тредмил-тест. Исследования рекомендовано проводить в горизонтальном или полугоризонтальном положении пациента для уменьшения риска падения в случае развития гемодинамического коллапса. Повторные тесты рекомендовано выполнять каждые 6 мес у лиц с выраженным стенозом АОК и каждый год у лиц с умеренным стенозом. Рекомендованные для оценки при проведении стресс-тестов параметры включают:

- общее время теста;
- максимально достигнутую мощность нагрузки (W_{max});
- максимально достигнутую частоту сердечных сокращений ($ЧСС_{max}$);
- максимально достигнутое систолическое АД ($САД_{max}$);
- причину прекращения теста.

Выполнение стресс-тестов позволяет выявить в процессе нагрузки появление новых симптомов примерно у 1/3 бессимптомных пациентов со стенозом АОК. Известно, что 1-летняя выживаемость у лиц с «нормальными»

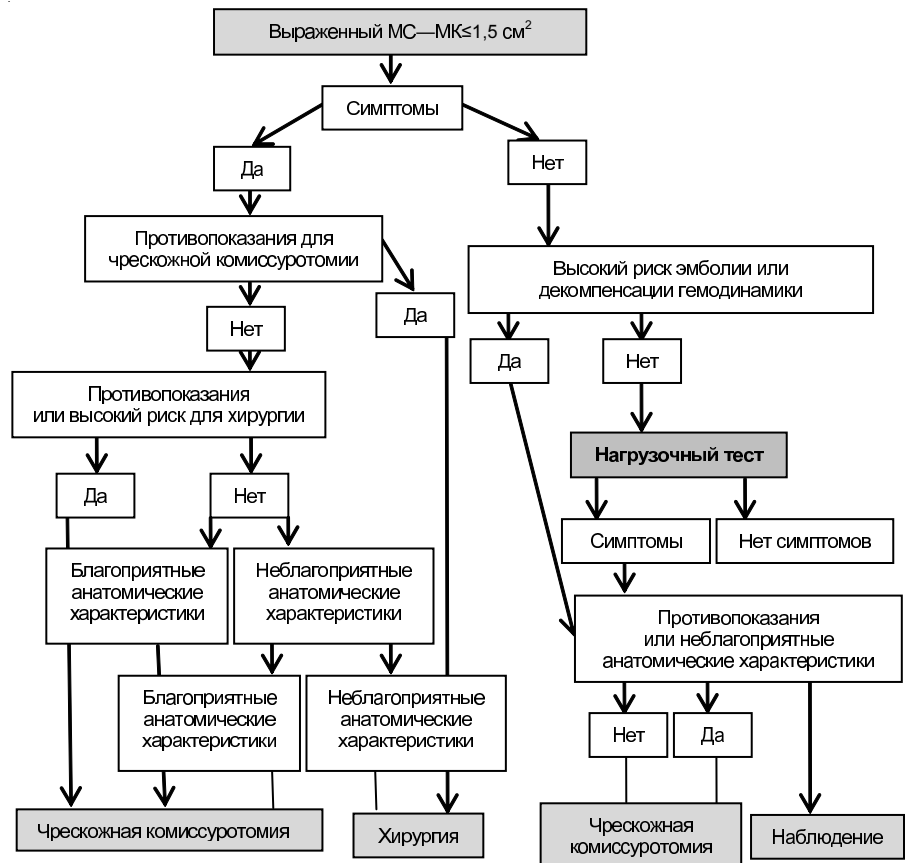


Рис. 2. Ведение пациентов с выраженным митральным стенозом (МС)

результатами нагрузочных тестов хорошая [8]. Напротив, у пациентов с «положительным» результатом нагрузочных исследований весьма вероятно развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Причем результат стресс-теста является наиболее информативным предиктором неблагоприятного прогноза у данной категории лиц [9—11]. Несмотря на это, согласно данным Европейского регистра Euro Heart Survey, нагрузочные тесты проводятся лишь у 5,7% бессимптомных пациентов со стенозом АОК [12].

F. Picano и соавт. весьма подробно описали протокол проведения стресс-теста с добутамином, однако протокол исследований с физической нагрузкой не отражен [4].

У бессимптомных пациентов с АР стресс-тесты могут способствовать выявлению латентной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и оценке функционального состояния [4]. В этом случае показано проведение стресс-теста с ФН или с добутамином, но под контролем эхоКГ. При стресс-эхоКГ возможна оценка в динамике конечносистолического

и конечно-диастолического объемов (КСО и КДО соответственно) [4].

У лиц с выраженным МС ($S_{МК}$ 1,5 см² и менее) предпочтительно использовать стресс-эхоКГ с нагрузкой на велоэргометре или тредмиле. Тестирование у данной категории лиц рекомендовано проводить без отмены медикаментозного лечения (включая дигоксин и бета-адреноблокаторы — БАБ) [4]. У данной категории пациентов рекомендовано оценивать толерантность к физической нагрузке (ТФН) и динамику параметров доплер-эхоКГ (скорость трансмитрального и транстрикуспидального кровотока) в процессе нагрузки [4].

У асимптомных пациентов с выраженной органической МР, под которой понимают наличие площади эффективной регургитации (ЕРО) 40 мм² и более, рекомендовано проводить ВЭП, тредмил-тест и стресс-эхоКГ с добутамином, при которых оценивается динамика КСО, КДО, ФВЛЖ и транстрикуспидальный градиент. Однако оптимальный протокол для тестов с ФН также не указан [4].

В 2014 г. Американская коллегия кардиологов /Американская ассоциация сердца совместно с Европейским обществом кардиологов / Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (АСС/АНА) пересмотрели вопрос о целесообразности проведения стресс-тестов у лиц с пороками сердца. Был сделан акцент на предпочтительной роли проб с ФН (велоэргометр, тредмил) по сравнению с фармакологическими пробами. Важными преимуществами тестов с ФН являются:

- 1) возможность оценить не только наличие симптомов в покое, но и их динамику в процессе возрастающей нагрузки;
- 2) использование эхоКГ для визуализации позволяет исключить динамический компонент клапанной патологии, оценить динамику легочной гипертензии;
- 3) демаскировать субклиническую миокардиальную дисфункцию, которая может отсутствовать в покое [3].

Отмечено, что среди лиц с пороками клапанов проведение нагрузочных тестов противопоказано у пациентов, имеющих выраженную клиническую симптоматику. У асимптомных пациентов нагрузочное тестирование возможно под тщательным медицинским контролем. У лиц с АС при оценке результатов диагностических тестов положительный результат пред-

полагает появление симптомов (без уточнения каких) и/или депрессии сегмента ST (не указана степень выраженности) и/или прирост САД менее 20 мм рт. ст. Получение вышеуказанных результатов даже у асимптомных пациентов является высокоинформативным (по данным 17 нерандомизированных исследований) неблагоприятным предиктором выживаемости на протяжении последующих 15 мес и дополнительным показанием для хирургической коррекции АОК. Однако предпочтительный протокол проведения нагрузочного исследования также не указан [5].

У асимптомных пациентов с выраженным МС (средний градиент более 10 мм рт. ст и площадь МК менее 1,0 см²) и у симптомных лиц с умеренным стенозом МК (средний градиент 5—10 и площадь МК от 1,0 до 1,5 см²) измерение давления в легочной артерии в процессе теста (по скорости трикуспидальной регургитации) позволяет определить группы лиц, которые получают пользу от проведения митральной вальвулопластики, протезирования МК или ОМТ [5].

Выполнение стресс-эхоКГ с ФН имеет класс рекомендаций I и уровень доказанности C у лиц, имеющих несоответствие клинической симптоматики и степени выраженности МС.

Дополнительными показаниями к выполнению протезирования МК является увеличение трансмитрального градиента в процессе нагрузки более 15 мм рт. ст или повышение пикового систолического давления в легочной артерии более 60 мм рт. ст. при стресс-эхоКГ. Предпочтительный протокол дозирования нагрузки не указан [5].

Аналогичные критерии являются высокоинформативными для отбора пациентов с дегенеративной МР для проведения протезирования МК. У пациентов с МР ишемического генеза, имеющих значимое поражение коронарного русла, нередко — ранее перенесших инфаркт миокарда (ИМ), определение показаний к хирургическому лечению представляется еще более сложным, поскольку зачастую степень ее выраженности уменьшается после проведения реваскуляризации миокарда и назначения ОМТ, включающей БАБ, и/или имплантации ресинхронизирующих устройств. Стресс-эхоКГ с добутамином позволяет оценить наличие гибернирующего миокарда у этой категории пациентов. Оценка доплеровских параметров в процессе теста с ФН способствует выявлению

лиц с высоким риском смерти и развития сердечной недостаточности, которым показано протезирование МК [5].

Таким образом, в отношении проведения нагрузочных тестов у лиц с пороками клапанов сердца по-прежнему остается ряд нерешенных вопросов, обусловивших цель настоящего исследования: разработать алгоритм проведения нагрузочных тестов у пациентов с пороками клапанов сердца ревматической этиологии.

Материал и методы

Обследованы 62 пациента с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), прооперированные в 2014—2017 гг. в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология» по поводу пороков клапанов сердца. Из них 42 (68%) женщины и 20 (32%) мужчин. Возраст включенных в исследование составил от 36 до 67 (в среднем $53,3 \pm 8,8$ года). Критический стеноз АОК ($S_{\text{АОК}} \leq 1,0 \text{ см}^2$) имел место у 10 (16%) пациентов, недостаточность АОК III степени и более — у 16 (26%) пациентов, критический стеноз МК ($S_{\text{МК}} \leq 1,5 \text{ см}^2$) — у 20 (32%) обследованных, МР III степени и более — у 19 (31%). Сочетанный порок АОК имели 22 пациента, МК — 23 обследованных. Комбинированный митрально-аортальный порок диагностирован у 3 включенных в исследование, комбинированный митрально-трикуспидальный — у 17, комбинированный аортально-трикуспидальный — у 6 обследованных. У 7 пациентов имело место поражение 3 клапанов.

До проведения нагрузочных тестов у всех включенных в исследование проводили тщательное клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза и физикальное исследование. Сопутствующая АГ имела место у 29 (47%) пациентов, ИБС — у 6 (10%).

Спировелоэргометрическую пробу (спироваЭП) проводили в полугоризонтальном положении обследуемого с помощью аппаратно-программного комплекса производства Schiller AG (США) AT-104 ErgoSpiro. При спироваЭП регистрировали фракцию кислорода (O_2), углекислого газа (CO_2) и объем выдыхаемого воздуха. В комплексе с частотой сердечных сокращений (ЧСС) из этих трех вариантов рассчитывали другие параметры, характеризующие аэробную физическую работоспособность (ФРС) автоматически [7]. ТФН определялась по максимальной достигнутой мощности нагрузки, аэробная

ФРС — по значению потребления кислорода при максимальной нагрузке ($VO_{2\text{max}}$) и мощности достижения анаэробного порога ($W_{\text{АТ}}$). Под анаэробным порогом (АТ) понимали мощность ФН, при которой потребление кислорода и углекислого газа уравниваются, далее потребление углекислого газа превышает потребление кислорода, что свидетельствует о переходе организма на анаэробный путь обеспечения ФН [7].

Суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) осуществляли с помощью кардиомониторной системы Medilog FD 5 (Oxford Instruments Medical). При проведении анализа учитывали следующие показатели: паузы более 3 с; число суправентрикулярных экстрасистол (СВЭС) и желудочковых экстрасистол (ЖЭС); пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (СВТ) — внезапное учащение сердечного ритма до 120 уд./мин в начале эпизода, максимальная ЧСС для конца эпизода 110 уд./мин; пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) — 3 и более подряд ЖЭС. Диагностически значимым смещением сегмента ST считалось появление его депрессии 1 мм и более от исходного уровня и/или подъем сегмента 1,5 мм и более, длившиеся не менее 1 мин. При оценке желудочковой эктопической активности использовали классификацию В. Lown [13].

Результаты и обсуждение

Основным требованием к алгоритму нагрузочного тестирования у лиц с пороками клапанов было обеспечение максимальной безопасности. Для этого необходимо было определить противопоказания для предстоящего исследования. Ввиду высокой распространенности у пациентов сопутствующей патологии, а также с учетом превалирования многоклапанных пороков при разработке алгоритма проведения нагрузочных тестов ориентировались на рекомендации ACC/AHA (2014), рекомендации ESC (2012) по ведению пациентов с болезнями клапанов, а также на рекомендации ESC по проведению кардиопульмональных нагрузочных тестов [6] и Стандарты ACC/AHA по тестированию и тренировкам (2013) [7].

Абсолютные противопоказания:

- острый инфаркт миокарда (в течение первых 2 сут);
- нестабильная стенокардия (до стабилизации состояния);

- аритмии, не поддающиеся медикаментозной коррекции, с нарушением гемодинамики;
- декомпенсация сердечной недостаточности;
- острая тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт легкого или острый тромбоз глубоких вен (ТГВ);
- острый миокардит, перикардит;
- острая расслаивающая аневризма аорты;
- заболевания, ограничивающие физические возможности, затрудняющие безопасность и информативность тестирования.

Относительные противопоказания:

- стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) или эквивалентное ему поражение;
- неконтролируемые тахиаритмии;
- атриовентрикулярная блокада II степени и выше;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия с выраженным градиентом в выходном тракте в покое;
- недавно перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА);
- повышение артериального давления в покое более 200/110 мм рт. ст.;
- некоррегируемые состояния (выраженная анемия, электролитные дисбаланс, гипертиреоз) [6, 7].

При сборе анамнеза установлено, что ни у одного из включенных в исследование ранее не отмечались приступы потери сознания / предобморочного состояния (синкопе/предсинкопе) в покое или при нагрузке, ни один из включенных в исследование не предъявлял жалобы стенокардического характера. Из симптомов, характерных для пороков клапанов, имела место одышка при нагрузке (в покое не регистрировалась), то есть жизнеугрожающие симптомы отсутствовали.

У 2 пациентов нагрузочное тестирование не выполнено ввиду наличия в анамнезе ТГВ, осложнившегося флелотромбозом. У 4 по данным эхоКГ были выявлены тромбы в полостях сердца и/или феномен спонтанного контрастирования, повышающий риск развития острого тромбоза во время тестирования или после него. Еще 4 пациента в дооперационном периоде перенесли ОНМК.

Для обеспечения максимальной безопасности исследования с целью выявления нарушений ритма/проводимости и других ЭКГ-феноменов, являющихся относительными противопо-

казаниями и/или повышающими риск развития осложнений в процессе теста с ФН или после него, было проведено СМЭКГ, по данным которого у 6 (10%) пациентов выявлены пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), у 3 (5%) — эпизоды диагностически значимой депрессии сегмента ST, которые, согласно исследованиям E. Picano и соавт., являются эквивалентом симптомов, ограничивающих проведение нагрузочных тестов у лиц с пороками клапанов сердца.

Таким образом, 19 (31%) из 62 пациентов были исключены из группы нагрузочного тестирования ввиду наличия абсолютных противопоказаний.

Далее исключали относительные противопоказания. Ввиду того, что большинство включенных в исследование были старше 40 лет, до проведения клапанной коррекции у них выполнена инвазивная коронароангиография. Указания на стеноз ствола ЛКА или эквивалентное ему поражение коронарного русла отсутствовали. У 2 пациентов имели место заболевания суставов нижних конечностей, делавшие невозможным выполнение пробы с ФН. У 5 пациентов был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС), что делает невозможным адекватный прирост ЧСС при нагрузке, затрудняет анализ динамики конечной части желудочкового комплекса и не обеспечивает достаточную безопасность исследования для пациента. У 12 (19%) обследованных имела место неконтролируемая тахиаритмия (у 6 — неустойчивая пароксизмальная тахикардия, у 6 — тахисистолическая форма фибрилляции предсердий — ФП при невозможности медикаментозно уменьшить ЧСС в покое менее 100 уд./мин). Еще 7 пациентов отказались от выполнения теста.

Таким образом, у 17 (28%) из 62 пациентов с пороками клапанов отсутствовали абсолютные/относительные противопоказания к нагрузочному тестированию, вследствие чего у них до операции клапанной коррекции была проведена диагностическая проба с ФН. Ранее у данных пациентов были определены показания для хирургической коррекции имевшейся патологии клапанов. В этой связи основными целями нагрузочного тестирования явились: оценка динамики имевших место в покое симптомов сердечной недостаточности в процессе возрастающей нагрузки; выявление скрытых симптомов и

латентной сердечной недостаточности; определение исходных показателей, характеризующих ТФН и аэробную ФРС, для оценки эффективности проведенного хирургического вмешательства впоследствии.

С учетом рекомендации [4, 5] и цели исследования был применен субмаксимальный симптом-лимитированный тест с нагрузкой на велоэргометре. Критериями прекращения теста являлись:

- достижение субмаксимальной ЧСС (85% и более от должной с учетом возраста) [2, 6]. В этом случае проба оценивалась как «отрицательная»;
- выполнение протокола исследования — достижение мощности нагрузки 200 Вт в течение 3 мин без признаков непереносимости нагрузки. В этом случае проба оценивалась как «отрицательная»;
- появление симптомов в процессе теста с ФН: максимально переносимый уровень одышки (17 баллов и более по шкале G. A. Borg [14]), стенокардии, синкопе/предсинкопе;
- снижение САД на 10 мм рт. ст. и более от достигнутого в процессе теста уровня;
- повышение АД до 230/120 мм рт. ст. и более. В этом случае причиной прекращения теста являлась «гипертензивная реакция»;
- нарастающие неврологические симптомы (нарушение координации, головокружение);
- признаки периферической гипоперфузии (бледность, цианоз);
- технические трудности мониторинга ЭКГ и/или АД;
- появление ЖТ, частой (5 и более в минуту) желудочковой экстрасистолии (ЖЭС), аллоритмии, ЖЭС III—IV степени по Lowp;
- появление в процессе теста горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST 1 мм и более от исходного уровня, не связанной с другими причинами. В этом случае проба оценивалась как «положительная»;
- пароксизм суправентрикулярной тахикардии;
- остро развившаяся полная блокада проведения по ножкам пучка Гиса;
- остро развившиеся брадиаритмии (АВ-блокада, СА-блокада, симптомная синусовая брадикардия);
- отказ пациента от выполнения теста — в этом случае тест оценивался как «неинформативный»;

• слабость, утомление, боли в нижних конечностях. В этом случае тест оценивался как «неинформативный» [4].

Для обеспечения максимальной безопасности исследования, а также с учетом имевшей место ХСН эмпирически выбран протокол Брюса. Под протоколом понимали выбор начальной мощности нагрузки, длительности ступени и шага увеличения нагрузки. Тестирование начинали с мощности нагрузки 25 Вт, при хорошей переносимости мощность каждой последующей ступени увеличивали каждые 3 мин на 25 Вт, вплоть до появления вышеперечисленных критериев непереносимости нагрузки, достижения субмаксимальной ЧСС, выполнения протокола исследования. При использовании вышеописанного подхода к проведению спироВЭП ни у одного из обследованных в процессе нагрузки или после нее не наблюдались какие-либо серьезные нежелательные явления, требовавшие неотложного вмешательства (медикаментозного или хирургического), что позволяет сделать вывод о достаточной безопасности данного способа нагрузочного тестирования.

Показатели, характеризующие ФРС у 17 пациентов с ревматическими пороками клапанов, представлены в таблице.

Пациенты с ХРБС и пороками клапанов в основном характеризовались низкой и средней ТФН: 1 пациент с критическим аортальным стенозом освоил мощность нагрузки 25 Вт, 6 пациентов — 50 Вт, 3 — 75 Вт и 7 — 100 Вт. Большинство пациентов — 12 (71%) из 17 — прекратили выполнение исследования в связи с появлением/усугублением симптомов клапанного порока: у 1 пациента с критическим аортальным стенозом при мощности нагрузки 25 Вт отмечалось падение САД от 120 мм рт. ст. до 110 мм рт. ст., сопровождавшееся появлением боли в области сердца и частой суправентрикулярной экстрасистолии. У 5 пациентов на ЭКГ зарегистрирована диагностически значимая депрессия сегмента ST, у 3 — частая ЖЭС, еще у 3 — максимально переносимый уровень одышки 17 и более баллов по шкале G. A. Borg. Еще 5 пациентов не смогли освоить среднюю мощность нагрузки (75 Вт и 100 Вт) из-за усталости и/или боли в ногах, что может отражать общую детренированность вследствие длительного существования клапанного порока и ХСН.

Комплексная оценка физической работоспособности у пациентов с ХРБС

Показатель	Значение
ЧСС в покое, уд./мин	76,1±20,0
САД в покое, мм рт. ст.	112,3±28,8
ДАД в покое, мм рт. ст.	73,8±18,7
Максимально достигнутая ЧСС, уд./мин	100,6±27,0
Максимально достигнутое САД, мм рт. ст.	144,4±41,1
Максимально достигнутое ДАД, мм рт. ст.	83,2±20,1
Максимально достигнутая мощность нагрузки W, Вт	69,5±28,0
Максимально достигнутая мощность нагрузки, % от должной с учетом возраста	47,4±15,5
Максимальное потребление кислорода $VO_{2\max}$, мл/кг/мин	11,3±5,4
Максимальное потребление кислорода, % от должного с учетом возраста	42,0±16,3
Мощность достижения анаэробного порога, W_{AT}	33,5±12,5
Потребление кислорода в точке достижения анаэробного порога VO_{2AT} , мл/кг/мин	6,4±2,5

С учетом вышеизложенного предложен алгоритм проведения диагностических тестов с ФН, который приведен на рис. 3.

Выводы

1. Выполнение диагностических тестов с физической нагрузкой до операции возможно лишь у 38% пациентов с пороками клапанов сердца ревматической этиологии ввиду большой распространенности (62%) противопоказаний.

2. Проведение стресс-тестов у лиц с ХРБС и гемодинамически значимыми пороками клапанов сердца до операции возможно при тщательном исключении противопоказаний, по строго определенным показаниям, в соответ-

ствии с предложенным протоколом и критериям прекращения исследования, под контролем медицинского персонала, обладающего достаточным опытом в проведении нагрузочных исследований.

3. У данной категории пациентов рекомендовано использовать субмаксимальный симптом-лимитированный тест, протокол Брюса с нагрузкой на велоэргометре, который позволяет проводить исследование в полугоризонтальном положении пациента для уменьшения риска падения.

4. При использовании вышеописанного подхода к проведению спироВЭП ни у одного из обследованных в процессе нагрузки или после

нее не наблюдались какие-либо серьезные нежелательные явления, требовавшие неотложного вмешательства (медикаментозного или хирургического), что позволяет сделать вывод о достаточной безопасности данного способа нагрузочного тестирования.

5. Нагрузочные исследования у лиц с пороками клапанов сердца до операции позволяют оценить имевшиеся в покое симптомы ХСН в динамике в процессе возрастающей нагрузки, выявить скрытые симптомы порока и латентную ХСН у 71% пациентов, оценить эффективность проведенного хирургического вмешательства и разработать программу физической реабилитации.

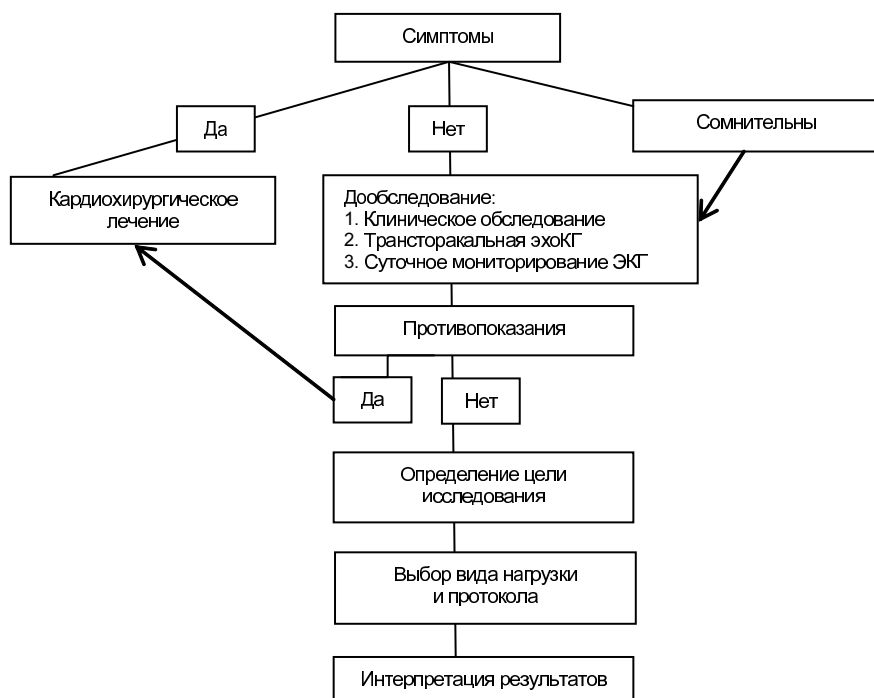


Рис. 3. Алгоритм проведения нагрузочных тестов у пациентов с пороками клапанов сердца ревматической этиологии до хирургической коррекции

Контактная информация:

Суджаева Ольга Александровна — д. м. н., зав. лабораторией хронической ИБС.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология». 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110; сл. тел.: +375 17 399-74-19.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. Г. С.

Сбор и обработка материала: О. А. С., Т. С. Г., Н. А. К., О. М. К.

Статистическая обработка данных: О. А. С., Т. С. Г., Н. А. К., О. М. К.

Написание текста: О. А. С.

Редактирование: О. А. С., С. Г. С.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451—96.
2. Storozhakova G. I., Gorbachenkova A. A., eds. *Cardiology Manual: Training manual in 3 volumes.* 2008; V. 1: 672 s. (in Russian)
3. Henri C., Pierard L. A., Lancellotti P., et al. Exercise testing and stress imaging in valvular heart disease. *Can. J. Cardiol.*, 2014; 30(9): 1012—26.
4. Picano E., Pibarot P., Lancellotti P., et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *LACC.* 2009; 54(24): 2251—60.
5. Pierard L. A., Lancellotti P. Stress testing in valve disease. *Heart.* 2007; 93: 766—72.
6. Guazzi M., Adams V., Conraads V. A., et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *EHJ.* 2012; 33: 2917—27.
7. Fletcher G. F., Ades P. A., Kligfield P., et al. Exercise standards for testing and training a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 128: 873—934.
8. Das P., Rimington H., Smeeton N., et al. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur. Heart.* 2003; 24: 1254—62.
9. Amato M. C. M., Moffa P. J., Werner K. E., et al. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart.* 2001; 86: 381—6.
10. Alborino D., Hoffmann J. L., Fournet P. C., et al. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2002; 11: 204—9.
11. Lancellotti P., Lebois F., Simon M., et al. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation.* 2005; 112 (Suppl. 9): I377—82.
12. Lung B., Baron G., Butchart E. G., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1231—43.
13. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation.* 1971; 44: 130—42.
14. Borg G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exercise.* 1982; 14: 377—81.

Поступила 03.08.17.

С. А. МАВРИЧЕВ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ГЛУБИНЫ ИНВАЗИИ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА

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

Цель исследования. К раку эндометрия (РЭ) промежуточного риска относят IAG3 и IBG1—2 эндометриоидную карциному, то есть опухоли, имеющие разную степень дифференцировки и разную глубину инвазии в миометрий. Но принципы и методы лечения при этом однотипные. Учитывая имеющуюся разницу, целесообразно проверить, насколько РЭ IAG3 и IBG1—2 различаются в прогностическом плане.

Материал и методы. Ретроспективное исследование проведено на основании результатов лечения 918 пациенток с РЭ промежуточного риска за 2006—2010 гг. в Беларуси. Данные о женщинах получены из Белорусского канцер-регистра, по амбулаторным картам уточнены подстадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, объем операции, схема лечения, объем и тип лучевой терапии, судьба пациенток, дата начала и окончания лечения. Стадии и подстадии РЭ приведены в соответствии с классификацией TNM Международного противоракового союза и FIGO (2009). Пациенток с РЭ IAG3 стадии без инвазии в миометрий было 55, IAG3 стадии с инвазией в миометрий на глубину до 50% — 315, IBG1 стадии — 174 и IBG2 стадии — 374. Основные методы лечения: комбинированное лечение (КЛ) — 604 пациентки, лечение с химиотерапией (ЛСХТ) — 253 женщины, хирургическое лечение (ХЛ) — 31, лучевая терапия как самостоятельный метод лечения — 30.

Результаты. При IAG3 стадии без инвазии в миометрий показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) составил 79,7±5,5%, уточненной (УВ) — 86,6±4,7%, безрецидивной (БВ) — 84,6±5,0%. При IAG3 с инвазией в миометрий ОВ — 75,6±2,4%, УВ — 81,3±2,2%, БВ — 78,0±2,4%. При IBG1 стадии ОВ — 84,5±2,8, УВ — 92,4±2,1%, БВ — 90,9±2,2%. При IBG2 стадии ОВ — 83,3±2,0%, УВ — 90,5±1,6%, БВ — 87,2±1,8%. Частота рецидивов при IAG3 без инвазии в миометрий составила 5,5%, при IAG3 с инвазией в миометрий — 14,9%, при IBG1 стадии — 4,6%, а при IBG2 — 10,4% соответственно. Таким образом, в группе промежуточного риска РЭ основным прогностическим фактором является степень дифференцировки опухоли, менее значимым — глубина инвазии в миометрий.

Заключение. РЭ IAG3 стадии является самой неблагоприятной формой РЭ промежуточного риска. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, к группе какого риска его относить.

Ключевые слова: рак эндометрия промежуточного риска, степень дифференцировки опухоли, инвазия в миометрий.

The endometrial cancer (EC) of intermediate risk includes IAG3 and IBG1—2 endometrioid carcinoma, that is, tumors with differentiation degrees and of the invasion into the myometrium different depths. However, the principles and methods of their management are similar. Given the difference, it is advisable to check whether IAG3 and IBG1—2 EC differ for their prognosis.

Materials and methods. A retrospective study was carried out basing on the results of treating 918 patients with EC of intermediate risk for 2006—2010. The data of women were obtained from the Belarus Cancer-Registry, the disease sub-stages, the tumor histological types, the differentiation degrees, the operation volumes, the treatment regimens, the radiotherapy volumes and types, the patients future, the start and end dates of treatment were ascertained in the outpatient cards. The EC stages and substages were aligned with the TNM Classification and FIGO 2009. The number of patients with the IAG3 stage lacking invasion into the myometrium was 55, of those with the IAG3 stage the tumor invaded into the myometrium for up to 50% — 315, with IBG1 stage — 174, and with IBG2 stage — 374 women. The main methods of treatment were the following: combined treatment (CT) — 604 patients, treatment combined with chemotherapy (CT+ChT) — 253 women, surgical treatment (ST) — 31 subjects, radiotherapy as an independent method of treatment — 30 patients.

Results. In the IAG3 stage the tumor lacking invasion into the myometrium, the 5-year overall survival (OS) was 79.7±5.5%, the cancer-specific survival (CSS) — 86.6±4.7%, the recurrence-free survival (RFS) — 84.6±5.0%. In case of the IAG3 stage accompanied by invasion into the myometrium, OS was 75.6±2.4%, CSS — 81.3±2.2%, RFS — 78.0±2.4%. In the case of the IBG1 stage, OS was 84.5±2.8, CSS — 92.4±2.1%, RFS — 90.9±2.2%. In the IBG2 stage, OS was 83.3±2.0%, CSS — 90.5±1.6%, RFS — 87.2±1.8%. The recurrence rate for the IAG3 stage without invasion into the myometrium was 5.5%, for the IAG3 stage with the myometrium invasion — 14.9%, for the IBG1 stage — 4.6%, and for the IBG2 stage — 10.4%, respectively. Thus, in the intermediate risk group, the tumor differentiation degree is the main prognostic factor, and the depth of invasion into the myometrium is less significant.

Conclusion. The IAG3 stage is the most unfavorable form of EC of the intermediate risk. Further research is needed to determine the group of which risk it should be attributed to.

Key words: endometrial cancer of intermediate risk, degree of tumor differentiation, invasion into myometrium.

HEALTHCARE. 2018; 4: 62—69.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TUMOR AND DEPTH OF ITS INVASION INTO MYOMETRIUM DIFFERENTIATION DEGREE
IN ENDOMETRIAL CANCER OF INTERMEDIATE RISK

S. A. Mavrichev

Рак эндометрия (РЭ) в Беларуси занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин после опухолей кожи и молочной железы. В 2015 г. заболеваемость РЭ составила 8,3%, причем на долю I стадии пришлось более 75% [1]. РЭ промежуточного риска составляет около 20% от всей I стадии [2]. К промежуточному риску относят разные по степени дифференцировки и глубине инвазии в миометрий опухоли I стадии, морфологически соответствующие эндометриоидной карциноме. Это опухоли, относящиеся к IBG1—2 стадии, имеющие глубокую инвазию в миометрий более 50%, а также IAG3 стадии с поверхностной инвазией в миометрий до 50% [3]. Деление на группы риска РЭ I стадии связано с тем, что даже к этой стадии относят опухоли с разным злокачественным потенциалом, приводящим к большой разнице в выживаемости [4]. Также в пределах группы риска действуют, как правило, единые рекомендации по лечению.

К группе опухолей промежуточного риска отнесены разные по своей биологической агрессивности новообразования. В связи с этим оправданно ожидать различные результаты лечения с учетом степени дифференцировки опухоли и глубины инвазии в миометрий. Это допущение послужило основой для настоящего ретроспективного исследования.

Материал и методы

Основу ретроспективного исследования составили результаты лечения пациенток с РЭ в Беларуси за 2006—2010 гг. По данным Белорусского канцер-регистра, за указанный период получили лечение 918 женщин с РЭ промежуточного риска.

Данные канцер-регистра уточнены по амбулаторным картам: подстадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, объем операции, схема лечения, объем и тип лучевой терапии, судьба пациенток, дата начала и окончания лечения. Стадии и подстадии РЭ приведены в соответствие с классификацией TNM Международного противоракового союза и FIGO (2009).

Наиболее часто проводилось комбинированное лечение (КЛ) (604 пациентки), при котором использовали пред- и/или послеоперационную лучевую терапию (ЛТ), оперативное лечение в объеме стандартной (ХС) или расширенной операции (ХР). Предоперационная ЛТ

проведена в виде предоперационной брахитерапии (ПБТ) однократным сеансом в разовой очаговой дозе 13,5 Гр накануне операции, послеоперационная — в виде дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) обычными фракциями по 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 40—44 Гр на область таза с включением регионарных зон (тазовых лимфоузлов). Стандартная операция — это простая гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (ГС-БСО). Расширенная операция включала помимо ГС-БСО тотальную тазовую лимфаденэктомию (ЛАЭ).

В группе с хирургическим лечением (ХЛ) (31 пациентка) установлено, что во всех случаях у женщин выполнена только стандартная ГС-БСО.

Как самостоятельный метод ЛТ использовали в лечении 30 женщин, причем у 19 пациенток применяли ДЛТ, у 8 — сочетанную ЛТ (контактную и дистанционную ЛТ), у 3 — только брахитерапию (БТ).

У 253 женщин в схему первичного лечения была включена химиотерапия (ХТ) (группа ЛСХТ). В настоящее время дискутируется вопрос о назначении ХТ при РЭ, поскольку в исследованиях убедительных данных в пользу ее проведения не получено. Несмотря на это, каждой 4-й пациентке, страдающей РЭ промежуточного риска, проведена ХТ.

С учетом глубины инвазии и степени злокачественности опухоли группа промежуточного риска была разделена на 4 подгруппы (табл. 1). Установлено, что 548 пациенток имели РЭ IB стадии с глубиной инвазии опухоли в миометрий более 1/2 его толщины со степенью злокачественности опухоли G1—2, 370 женщин имели РЭ IA стадии со степенью злокачественности опухоли G3.

Таблица 1

Распределение обследованных пациенток по подгруппам РЭ промежуточного риска в зависимости от глубины инвазии и степени злокачественности опухоли

Подстадия, глубина инвазии в миометрий и степень злокачественности	Число пациенток	Средний возраст, лет
IAG3 без инвазии	55	61,7±9,2
IAG3 с инвазией до 1/2	315	62,7±9,6
IBG1	174	63,4±9,3
IBG2	374	65,4±8,3
ВСЕГО	918	63,8±9,1

Методы лечения в подгруппах промежуточного риска представлены в табл. 2. При РЭ IBG1—2 стадии существенно преобладало КЛ, а при РЭ IAG3 стадии с одинаковой частотой использовали КЛ и ЛСХТ.

Расчеты проведены от даты начала лечения и от даты констатации полной ремиссии. Первичной конечной точкой в исследовании считалось время до наступления исхода, рассчитывалась 5-летняя общая, раково-специфическая (онко-специфическая, скорректированная, уточненная), безрецидивная выживаемость методом Каплана — Мейера. Расчеты проводили с использованием программного пакета STATISTICA (v. 10.0).

Таблица 2

Методы лечения РЭ промежуточного риска

Метод лечения	Подстадия, глубина инвазии в миометрий и степень злокачественности				
	IAG3 без инвазии	IAG3 с инвазией до ½	IBG1	IBG2	ВСЕГО
КЛ	23	128	148	305	604
ХЛ	2	1	9	19	31
ЛТ	7	18	2	3	30
ЛСХТ	23	168	15	47	253

Результаты и обсуждение

Показатели 5-летней выживаемости при РЭ промежуточного риска, а также в подгруппах в зависимости от степени злокачественности опухоли и глубины инвазии в миометрий представлены в табл. 3.

Наиболее значимым прогностическим фактором являлась степень злокачественности опухоли. Так, выживаемость при IAG3 стадии при отсутствии опухолевой инвазии в миометрий была меньше, чем при IBG2 стадии (рис. 1).

При попарном сравнении в указанных подгруппах не получено статистически значимых различий между IAG3 стадией без инвазии в миометрий с другими подгруппами, а также между IBG1 и IBG2 стадией, но установлены различия в выживаемости пациенток с IAG3 стадией с инвазией в миометрий и женщин с IBG1, IBG2 стадией (табл. 4).

Полученные различия свидетельствуют о том, что к группе промежуточного риска относят прогностически различные опухоли и самой неблагоприятной формой является РЭ IAG3 стадии эндометриоидный тип с инвазией в миометрий, несмотря на то что эта инвазия менее

Таблица 3

Общая, уточненная и безрецидивная 5-летняя выживаемость при РЭ промежуточного риска

Подстадия, глубина инвазии в миометрий и степень злокачественности	5-летняя выживаемость, %		
	общая	уточненная	безрецидивная
Все пациентки (n=918)	80,6±1,3	87,6±1,1	84,7±1,2
IAG3 стадия (n=370):	76,2±2,2	82,4±2,0	79,3±2,2
IAG3 стадия без инвазии в миометрий (n=55)	79,7±5,5	86,6±4,7	84,6±5,0
IAG3 с инвазией до ½ (n=315)	75,6±2,4	81,3±2,2	78,0±2,4
IBG1—2 стадия (n=548):	83,7±1,6	91,2±1,2	88,4±1,4
IBG1 (n=174)	84,5±2,8	92,4±2,1	90,9±2,2
IBG2 (n=374)	83,3±2,0	90,5±1,6	87,2±1,8

Таблица 4

Критерий значимости (p) выживаемости женщин из сравниваемых подгрупп промежуточного риска

Группа	Выживаемость		
	общая	уточненная	безрецидивная
IAG3 без инвазии IAG3 с инвазией	0,526	0,236	0,154
IAG1 без инвазии IBG1	0,442	0,286	0,321
IAG1 без инвазии IBG2	0,672	0,524	0,836
IAG3 с инвазией IBG1	0,041	0,001	0,000
IAG3 с инвазией IBG2	0,063	0,000	0,001
IBG1 IBG2	0,527	0,496	0,222

чем на половину толщины мышечного слоя матки. Возможно, данная подгруппа должна быть выделена отдельно от всей остальной группы промежуточного риска. Вероятно, и при IAG3 стадии без инвазии в миометрий различий не получено ввиду недостаточного числа наблюдений. Так, если разделить РЭ промежуточного риска на 2 подгруппы: IAG3 стадия и IBG1—2 стадия, то и в этом случае выживаемость при высокозлокачественном раке статистически значимо ниже (рис. 2).

Таким образом, при РЭ промежуточного риска наиболее сильным прогностическим критерием является степень злокачественности опухоли, а глубина инвазии играет не такую важную роль. Полученные результаты согласуются с последними рекомендациями консенсуса экспертов European Society for Medical Oncology, European Society Gynaecological Oncology и European Society of Radiotherapy and Oncology (ESMO-ESGO-ESTRO consensus). Согласно рекомендациям, РЭ IAG3 стадии целесообразно выделять в так называемую группу высокого промежуточного риска [5].

Полученные данные показывают, что выживаемость при РЭ промежуточного риска, несмотря на одинаковые схемы лечения, существенно отличается и определяется главным образом степенью злокачественности опухоли. Так, показатель 9-летней раково-специфической выживаемости составил для подгрупп IBG1—2 стадии 88—90%, IAG3 стадии — 78—85% (см. рис. 1), а разница в 9-летней уточненной выживаемости составила около 10% соответственно (см. рис. 2). Наличие статистически значимых различий при достаточном в общей сложности числе наблюдений, несмотря на то что исследование носит ретроспективный характер, свидетельствует о том, что этот критерий необходимо принимать во внимание при оценке прогноза заболевания, а также

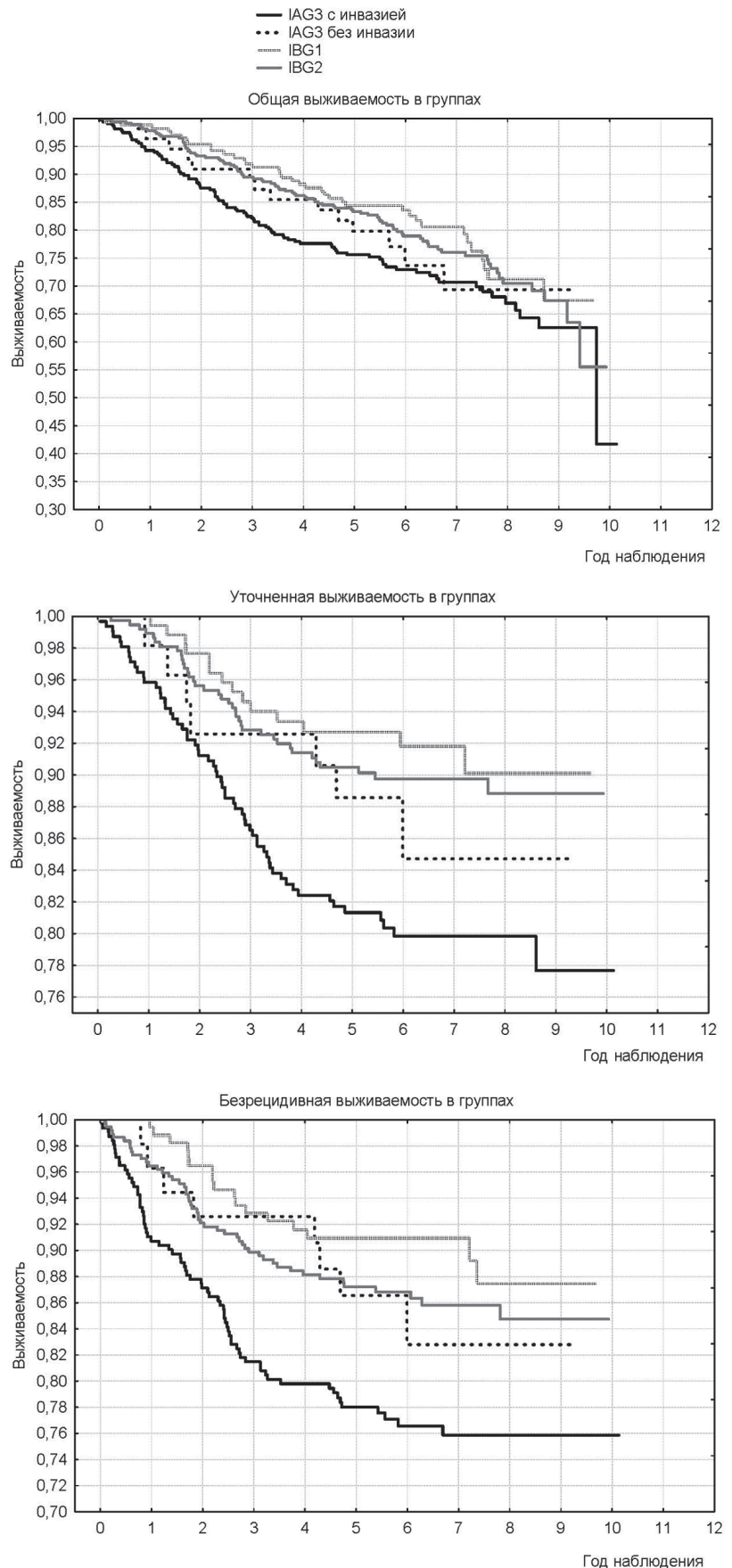


Рис. 1. Выживаемость при РЭ промежуточного риска в зависимости от степени злокачественности и глубины инвазии в миометрий

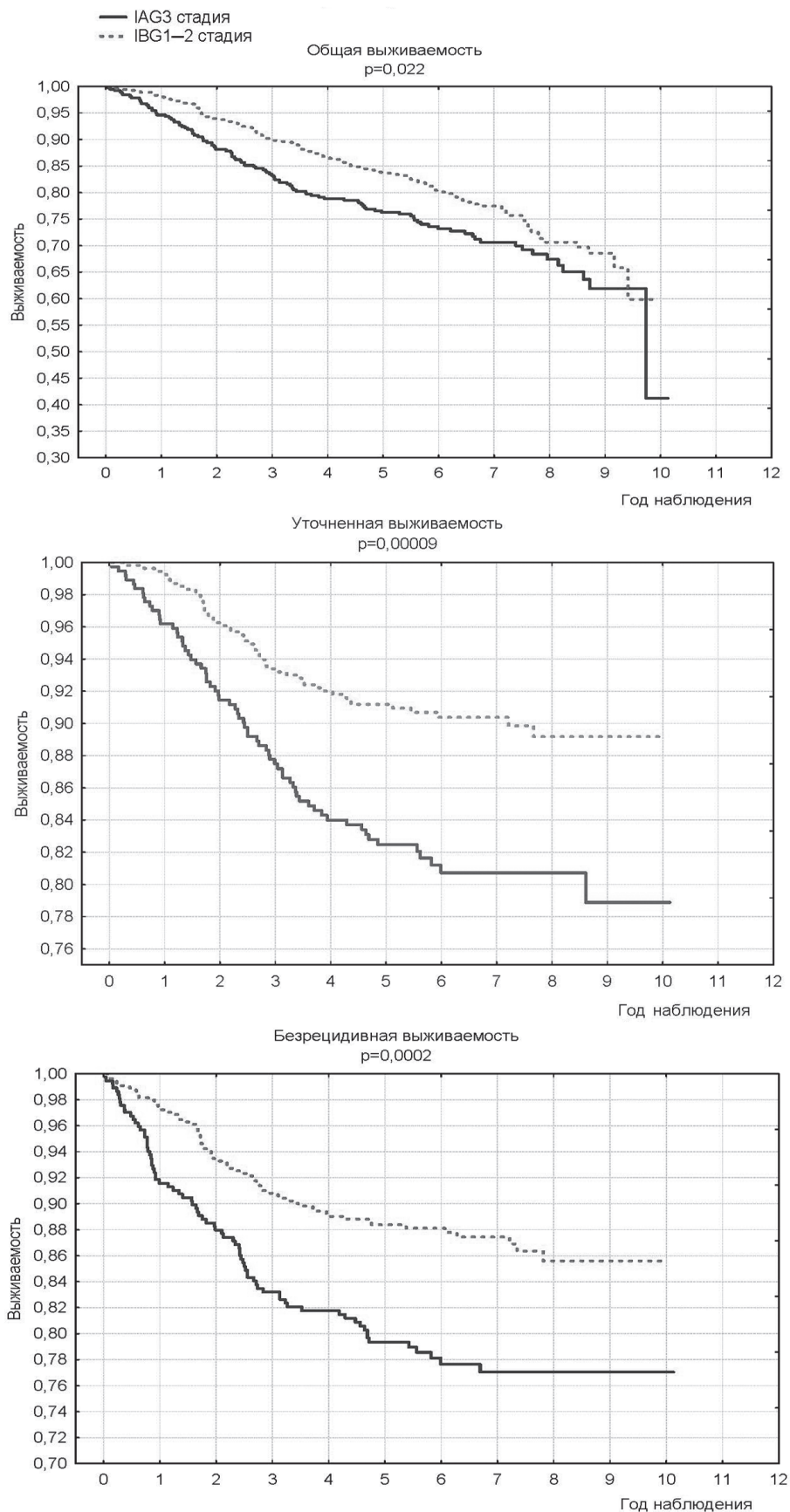


Рис. 2. Выживаемость при РЭ промежуточного риска при IAG3 и IBG1—2 стадиях

определении наиболее эффективных методов лечения. Вероятно, более строгое отношение к выполнению расширенных операций, а также к назначению адъювантной ЛТ, которые представляют собой современные тенденции в лечении РЭ промежуточного риска, позволят улучшить результаты лечения и сократить разницу в выживаемости между разными подгруппами. До сих пор не ясна прогностическая значимость ХТ, особенно при эндометриальном РЭ IAG3 стадии. Возможно, РЭ IAG3 стадии нужно сравнивать и рассматривать в группе высокого риска, при лечении которого руководствуются другими правилами и рекомендациями. Если считать РЭ IAG3 стадии опухолью промежуточного риска, то необходимо понимать, что в отличие от IBG1—2 стадии при тех же методах лечения прогноз выживаемости будет в среднем на 10% хуже. Если считать РЭ IAG3 стадии отдельной группой высокого промежуточного риска, то, вероятно, в этой группе должны присутствовать другие методы лечения, отличающиеся от методов, применяемых при промежуточном риске. Если выживаемость при IAG3 стадии будет соответствовать выживаемости при РЭ высокого риска, необходимо эту подгруппу так и рассматривать и использовать принципы лечения РЭ высокого риска.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по уточнению прогностической значимости РЭ IAG3 стадии. Целесообразно провести сравнительный анализ

выживаемости пациенток с РЭ I стадии, относящимся к высокому риску развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов.

При РЭ промежуточного риска установлено 111 рецидивов у 97 пациенток, частота рецидивирования составила 10,6%, то есть у каждой десятой пациентки. Число рецидивов не совпало с числом пациенток, так как у нескольких женщин имелись поражения 2 и более анатомических областей или органов (табл. 5).

Наименьшая частота рецидивов зафиксирована при РЭ IBG1 стадии (4,6%), наибольшая — при IAG3 с инвазией в миометрий (14,9%). Практически с одинаковой частотой рецидивы были при IBG1 стадии и IAG3 стадии без инвазии в миометрий. Чаще рецидивы констатированы после ЛТ и в группе ЛСХТ, причем ХТ была назначена при первичном лечении. Наименьшая частота рецидивов при ХЛ, вероятно, связана с недостаточным числом наблюдений. Не ясно, по какой причине применение ХТ провоцирует увеличение частоты рецидивов по сравнению с КЛ, но полученные данные еще раз подтверждают, что ХТ при РЭ промежуточного риска не показана. Более того, ХТ несет отрицательную прогностическую значимость.

Всего при РЭ промежуточного риска зафиксировано 18 (2,0%) локальных рецидивов и 8 (0,9%) регионарных в тазовых лимфоузлах (табл. 6).

Наибольшее число рецидивов зафиксировано при IAG3 стадии с инвазией в миометрий до 50% (51 случай у 47 пациенток), чуть меньше — при IBG2 (47 случаев у 39 пациенток). Меньше рецидивов установлено при IBG1 стадии (10 случаев у 8 пациенток), наименьшее — при IAG3 без инвазии в миометрий (3 случая у 3 пациенток), что может быть связано с меньшим числом наблюдений этой патологии. Тем не менее если обратить внимание на относитель-

ные цифры, то подгруппа IAG3 стадии представляется наименее благоприятной.

Во всех подгруппах после КЛ чаще диагностированы отдаленные рецидивы и метастазы. К сожалению, пока мы не можем установить механизмы их развития непосредственно при I стадии РЭ. Возможно, дальнейшие молекулярно-генетические исследования позволят пролить свет на эту проблему, а также найти те методы лечения, которые смогут предотвратить их развитие.

Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов во всей группе РЭ промежуточного риска являлись легкие, брюшина и слизистая оболочка влагалища. В 1-м и 3-м случае имело место гематогенное метастазирование, во 2-м — имплантационное по брюшине.

Вторая по частоте локализация рецидивов в трех подгруппах (IAG3 с инвазией, IBG1—2 стадия) после КЛ — локальные рецидивы в культе влагалища, которые составили четверть всех рецидивов. Это при том, что применялись две методики локального контроля — оперативное лечение и в том или ином виде ЛТ. Появление такого числа локальных рецидивов оказалось неожиданной проблемой после КЛ, так как речь идет о I стадии заболевания, когда и сама операция, как правило, носит радикальный характер, а добавление в схему ЛТ еще больше усиливает противоопухолевый эффект лечения. К сожалению, на основании ретроспективного исследования установить причину появления локальных рецидивов после КЛ невозможно. В последующем необходимо проведение аудита каждого случая появления локального рецидива.

Чуть более 10% от общего числа рецидивов составили регионарные рецидивы в тазовых лимфоузлах. Но они возникли после стандартной ГС-БСО без тазовой ЛАЭ в рамках КЛ.

Таблица 5

Частота рецидивов при РЭ промежуточного риска

Показатель	IAG3 без инвазии	IAG3 с инвазией	IBG1	IBG2	ВСЕГО
Рецидивы при всех методах лечения (% от всех обследованных)	3 (5,5)	47 (14,9)	8 (4,6)	39 (10,4)	97 (10,6)
Рецидивы после КЛ (% от получивших КЛ)	1 (4,3)	9 (7,0)	6 (4,1)	26 (8,5)	42 (7,0)
Рецидивы после ЛСХТ (% от получивших ХТ)	—	34 (20,2)	2 (13,3)	11 (23,4)	47 (18,6)
Рецидивы после ХЛ (% от получивших ХЛ)	—	—	—	2 (10,5)	2 (4,2)
Рецидивы после ЛТ (% от получивших ЛТ)	2 (28,6)	4 (22,2)	—	—	6 (20)

Таблица 6

Структура локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов при РЭ промежуточного риска

Показатель	IAG3 без инвазии	IAG3 с инвазией	IBG1	IBG2	ВСЕГО
Рецидивы при КЛ:	1 (100,0%)	9 (100,0%)	8 (100,0%)	30 (100,0%)	48 (100,0%)
локальные	—	2 (22,2%)	1 (12,5%)	9 (30,0%)	12 (25,0%)
регионарные (тазовые лимфоузлы)	—	1 (11,1%)	—	4 (13,3%)	5 (10,4%)
регионарные (забрюшинные лимфоузлы)	—	1 (11,1%)	1 (12,5%)	2 (6,7%)	4 (8,3%)
отдаленные и диссеминированные, в том числе:	1 (100,0%)	5 (55,6%)	6 (75,0%)	15 (50,0%)	27 (56,3%)
канцероматоз		1	1	2	5
печень				2	2
легкие		3	3	6	12
кости	1			1	1
влагалище				3	3
другие органы		1	2	1	4
Рецидивы при ЛСХТ:	—	38 (100,0%)	2 (100,0%)	15 (100,0%)	55 (100,0%)
локальные	—	4 (10,5%)	1 (50,0%)	1 (6,7%)	6 (10,9%)
регионарные (тазовые лимфоузлы)	—	2 (5,3%)	—	1 (6,7%)	3 (5,4%)
регионарные (забрюшинные лимфоузлы)	—	5 (13,1%)	—	2 (13,3%)	7 (12,8%)
отдаленные и диссеминированные, в том числе:	—	27 (71,1%)	1 (50,0%)	11 (73,3%)	39 (70,9%)
канцероматоз		11		4	15
печень		3		3	6
легкие		5	1	1	7
кости		3		2	5
влагалище		2		1	3
другие органы		3		—	3
Рецидивы при ЛТТ:	2 (100,0%)	4 (100,0%)	—	—	6 (100,0%)
матка	1 (50,0%)	2 (50,0%)			3 (50,0%)
забрюшинные лимфоузлы	1 (50,0%)				1 (16,6%)
кости		1 (25,0%)			1 (16,7%)
другие органы		1 (25,0%)			1 (16,7%)
Рецидивы при ХЛ:	—	—	—	2 (100,0%)	2 (100,0%)
забрюшинные лимфоузлы				1	1
легкие				1	1
ИТОГО	3	51	10	47	111

Хирургическому стадированию во время оперативного вмешательства пациентки не подвергались, поэтому статус тазовых лимфоузлов на момент операции неизвестен. Могла быть такая ситуация, когда во внешне неизмененных лимфоузлах уже присутствовали метастазы. В случае их удаления и установления в них метастазов автоматически менялась бы стадия заболевания с I на III. Если в отношении РЭ низкого риска можно считать доказанным, что тазовую ЛАЭ выполнять не нужно, то при РЭ промежуточного риска этот вопрос остается до настоящего времени открытым. По всей видимости, эту процедуру нужно проводить. Это позволит, с одной стороны, уточнить стадию заболевания, с другой (при отсутствии метастазов, то есть подтверждении I стадии) — отказаться от адьювантной ДЛТ на область таза.

Частота метастазов в регионарных забрюшинных лимфоузлах составила 8,3% от всех

рецидивов после КЛ. Зона забрюшинных лимфоузлов не входит в поле облучения при I стадии РЭ, однако в литературе описаны так называемые прыгающие метастазы, которые могут появляться в забрюшинных лимфоузлах, минуя тазовые. Учитывая их низкую частоту, нет необходимости в профилактическом облучении забрюшинных лимфоузлов.

Лечение женщин с использованием ХТ не смогло предотвратить появление рецидивов и отдаленных метастазов, причем в подавляющем числе случаев констатированы отдаленные и диссеминированные метастазы. Из них наиболее часто зафиксированы канцероматоз брюшины, метастазы в легких и печени. Чуть более 10% случаев от общего числа рецидивов в этой подгруппе составили локальные. Таким образом, дополнение ХТ при РЭ промежуточного риска не предотвращает появление рецидивов и отдаленных метастазов, а приводит

к обратному эффекту, ухудшая отдаленные результаты лечения по сравнению с КЛ.

Использование ЛТ по радикальной программе как самостоятельного метода лечения дает наихудшие результаты. Половина всех рецидивов установлена как продолжение роста опухоли в неудаленной матке после лучевых воздействий. В связи с этим применение ЛТ как альтернативы КЛ или ХЛ необходимо пересмотреть.

Из-за небольшого числа пациенток в подгруппе ХЛ установлено два рецидива, в связи с чем дать оценку противорецидивной эффективности лечения стандартной операции не представляется возможным.

Подводя итог, отметим, что при РЭ промежуточного риска основная часть рецидивов проявлялась в виде отдаленных и диссеминированных метастазов. При этом применение дополнительно ХТ не улучшило, а, напротив, значительно ухудшило результаты лечения. Предотвращение отдаленного метастазирования должно стать поводом для дальнейших исследований этой проблемы. Локорегионарные рецидивы вполне можно контролировать комбинацией хирургического и лучевого методов или только хирургическим.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что РЭ промежуточного риска представляет неоднородную в прогностическом плане группу. При этом первостепенным фактором, определяющим прогноз, является степень дифференцировки опухоли. Низкая степень дифференцировки, несмотря на поверхностную инвазию, в среднем на 10% ухудшает 5-летнюю выживаемость по сравнению с таковой при опухолях, имеющих глубокую инвазию в миометрий, но умеренную или высокую дифференцировку опухоли, при использовании одних и тех же методов лечения. Возможно, причисление IAG3 стадии эндометриоидной карциномы к промежуточному риску является устаревшим и этот тип необходимо выделить в отдельную группу высокого промежуточного риска, что уже предложено рядом исследователей. Однако до этого необходимо проведение дальнейших исследований по сравнению эффективности лечения с опухолями высокого риска. Если по ряду параметров, в частности по результатам выживаемости, опухоли, относящиеся к IAG3 стадии и высокому риску, будут сопоставимы, тогда их целесообразно объединить в пределах одной группы высокого риска.

Соответственно, лечебные программы в этом случае должны быть идентичные.

Прогностическую неоднородность РЭ промежуточного риска также подтвердили данные по числу и частоте рецидивов. И в этом случае самую высокую агрессивность продемонстрировали опухоли IAG3 стадии, что еще раз подчеркивает необходимость отнесения их к опухолям высокого риска.

Также для всех подгрупп промежуточного риска установлено, что после КЛ чаще рецидивы проявляют себя в виде отдаленных или диссеминированных метастазов. Такая же тенденция наблюдалась в группе ЛСХТ. Таким образом, несмотря на то что для опухолей промежуточного риска характерно отдаленное и диссеминированное метастазирование, ХТ не улучшила выживаемость, наоборот, ее назначение привело к сокращению продолжительности жизни. Вторыми по распространенности в группах КЛ и ЛСХТ установлены локальные рецидивы. Нам видится, что на частоту локальных рецидивов в зоне операции, включая регионарную зону тазовых лимфоузлов, можно повлиять. Снижения их числа можно добиться при внедрении наиболее перспективных методов локального и регионарного контроля. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, которые позволили бы определить эти методы и повлиять на выживаемость при РЭ промежуточного риска.

Контактная информация:

Мавричев Сергей Анатольевич — к. м. н., зав. лабораторией онкогинекологии хирургического отдела. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, Минский р-н, агр. гор. Лесной-2; e-mail: mavrichev_@tut.by.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. *Statistics of Oncological Diseases*. O. G. Sukonko, red. Minsk, 2016. 279 s. (in Russian)
2. Mavrichev S. A., Krasny S. A., Evmenenko A. A. *i dr. Treatment of endometrial cancer of low risk in Belarus. Zdravookhranenie*. 2015; 12: 26—35.
3. Malkasian G. D. *Carcinoma of the endometrium: effect of stage and grade on survival. Cancer*. 1978; 41(3): 996—1001.
4. Greutzberg C. *Perspectives in gynecologic oncology. 6th European Congress. Nice; 2009: 49—60.*
5. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., et al. *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol.* 2015; 27(1): 1—26. (in Russian)

Поступила 19.07.17.

М. В. ДЕЧКО

ОСНОВНЫЕ ПОДТИПЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЯТИЛЕТНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ

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

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности лечения по показателям 5-летней общей, безрецидивной и канцер-специфической выживаемости операбельных пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ) пяти основных молекулярно-биологических подтипов с распространенностью опухолевого процесса T1-4N2-3M0. Установить подтип, при котором необходимо применять менее агрессивное адъювантное системное лечение.

Материал и методы. По данным канцер-регистра, амбулаторных карт и историй болезни изучены 5-летние результаты проведенного в 2006—2009 гг. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова радикального лечения 246 пациенток, страдающих люминальным А, люминальным В (Her2/неу-негативным), люминальным В (Her2/неу-позитивным), Her2/неу-позитивным (нелюминальным) и триплет-негативным подтипами РМЖ.

Результаты. Наилучшие показатели выживаемости получены в группе пациенток с люминальным А подтипом РМЖ. Пациентки этой группы имеют статистически значимое преимущество перед пациентками, страдающими триплет-негативным РМЖ. В частности, 5-летняя общая выживаемость пациенток с люминальным А подтипом РМЖ составила 78,4±4,2% и 53,8±6,9% у женщин с триплет-негативным типом ($p=0,048$), а канцер-специфическая выживаемость — соответственно 81,3±4,0% и 57,5±7,0% ($p=0,017$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения менее агрессивного лечения пациенток с люминальным А подтипом рака.

Заключение. Среди всех молекулярно-биологических подтипов РМЖ люминальный А подтип имеет наиболее благоприятный прогноз по показателям 5-летней общей и канцер-специфической выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный А подтип, люминальный В (Her2/неу-негативный) подтип, люминальный В (Her2/неу-позитивный) подтип, Her2/неу-позитивный (нелюминальный) подтип, триплет-негативный подтип.

Objective. To conduct a comparative analysis of the effectiveness of treatment in terms of five-year overall, disease-free and cancer-specific survival rates of operable patients with five intrinsic molecular-biological breast cancer subtypes (T1-4N2-3M0). To establish the subtype that requires a less aggressive adjuvant systemic treatment.

Materials and methods. The five-year results of treatment of 246 patients suffering from luminal A, luminal B-like (Her2/neu-negative), luminal B-like (Her2/neu-positive), Her2/neu-positive (non-luminal) or triple-negative breast cancer, radical treatment having been treated at N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus in 2006-2009 were studied by the Cancer Registry data, medical records and histories.

Results. There was a statistically significant benefit in the survival rate among the patients with the breast cancer luminal A subtype compared to the triple-negative cancer: a five-year overall survival was 78.4±4.2% and 53.8±6.9% ($p=0.048$), a cancer-specific survival was 81.3±4.0% and 57.5±7.0% ($p=0.017$), respectively. The outcome obtained evidenced about a necessity to practice a less aggressive treatment for the luminal A subtype of cancer.

Conclusion. Among all the molecular-biological subtypes, the luminal A breast cancer is the most favorable in terms of five-year overall and cancer-specific survival.

Key words: breast cancer, luminal A subtype, luminal B-like (Her2/neu-negative) subtype, luminal B-like (Her2/neu-positive) subtype, Her2/neu-positive (non-luminal) subtype, triple-negative subtype.

HEALTHCARE. 2018; 4: 70—73.

INTRINSIC SUBTYPES OF BREAST CANCER: COMPARATIVE ANALYSIS OF THERAPY FIVE-YEAR RESULTS

M. V. Dechko

Рак молочной железы (РМЖ) — гетерогенное заболевание, имеющее множество подтипов с выраженными различиями в биологическом поведении опухолей. Индивидуальные особенности развития неопластического процесса лежат в основе существенных вариаций в механизмах чувствительности опухолевой ткани к проводимому лечению и влияют на исход заболевания [1—4].

В настоящее время выбор того или иного вида лекарственной терапии РМЖ основывается на определении молекулярно-биологического подтипа опухоли. Выделяют пять основных подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В (Her2/неу-негативный), люминальный В (Her2/неу-позитивный), Her2/неу-позитивный (нелюминальный) и триплет-негативный [5].

При лечении пациенток, страдающих РМЖ, назначается прежде всего цитостатическая терапия, при которой используют антрациклины, комплексные соединения платины, антагонисты фолиевой кислоты, фторпиримидины, аналоги цитидина, винкаалкалоиды и таксаны. Вместе с тем установлено, что почти у 70% пациенток опухоли гормоночувствительны, поэтому в схемах их лечения обязательно применяются антигормональные лекарственные средства. В то же время пациенткам с опухолями, гиперэкспрессирующими эпидермальный фактор роста II типа Her2/neu, назначается биотерапия с использованием таргетных лекарственных средств [6].

Острой проблемой современной онкоматологии остается верная интерпретация того или иного подтипа РМЖ. Так, наибольшую сложность вызывает дифференцировка люминального А подтипа от люминального В (Her2/neu-негативного), первый из которых наименее чувствителен к проводимой химиотерапии (ХТ) и наиболее чувствителен к гормонотерапии (ГТ). В связи с этим необходимость назначения ХТ при люминальном А подтипе РМЖ дискутируется. При люминальном В (Her2/neu-негативного) подтипе РМЖ проведение ХТ обязательно.

В настоящий момент одной из наиболее точных интерпретаций РМЖ является классификация, предложенная в 2013 г. Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO-2013). Согласно этой классификации, для дифференцировки люминальных подтипов РМЖ следует использовать числовые границы Ki-67 и рецепторов прогестерона (PR), равные 20% [5].

Нужно отметить, что только при местнораспространенном процессе (T1-4N2-3M0) существует вероятность определения необходимых закономерностей в разном биологическом поведении опухоли, так как именно такого вида распространенность опухолевого процесса требует назначения полнокомпонентного лечения.

Из вышеизложенного следует, что публикации, предлагающие сравнительный анализ эффективности лечения пациенток, страдающих РМЖ (T1-4N2-3M0) пяти основных молекулярно-биологических подтипов, установленных согласно классификации ESMO-2013, представляются наиболее актуальными.

Цель исследования: провести сравнительный анализ эффективности лечения по показателям 5-летней общей (ОВ), безрецидивной (БВ) и канцер-специфической (КСВ) выживаемости операбельных пациенток с основными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ и распространенностью опухолевого процесса T1-4N2-3M0. Установить подтип, при котором необходимо применять менее агрессивное адъювантное системное лечение.

Материал и методы

Проведенное ретроспективное исследование включало 246 пациенток, страдающих РМЖ с распространенностью опухолевого процесса T1-4N2-3M0. Во всех блоках с опухолевым материалом методом иммуногистохимии определяли четыре основных маркера (ER, PR, Her2/neu, Ki-67), затем на основании их сочетания устанавливали подтип опухоли:

1) люминальный А: ER \geq 1%, PR \geq 20%, отсутствие гиперэкспрессии Her2/neu, Ki-67=0—20%;

2) люминальный В (Her2/neu-негативный): ER \geq 1%, отсутствие гиперэкспрессии Her2/neu, PR=0—19% и/или Ki-67 \geq 21%;

3) люминальный В (Her2/neu-позитивный): ER \geq 1%, гиперэкспрессия Her2/neu, любые значения PR и Ki-67;

4) Her2/neu-позитивный (нелюминальный): ER $<$ 1%, PR $<$ 1%, гиперэкспрессия Her2/neu, любое значение Ki-67;

5) триплет-негативный: ER $<$ 1%, PR $<$ 1%, отсутствие гиперэкспрессии Her2/neu, любое значение Ki-67.

Все пациентки, включенные в исследование, прошли в 2006—2009 г. радикальное лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, которое включало хирургический компонент, лучевую терапию и лекарственное лечение в зависимости от диагностированного подтипа РМЖ:

1) люминальный А: ХТ+ГТ;

2) люминальный В (Her2/neu-негативный): ХТ+ГТ;

3) люминальный В (Her2/neu-позитивный): ХТ+ГТ+биотерапия трастузумабом;

4) Her2/neu-позитивный (нелюминальный): ХТ+биотерапия трастузумабом;

5) триплет-негативный РМЖ: ХТ.

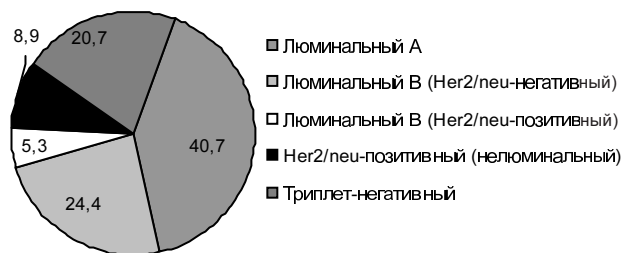
Показатели 5-летней ОВ, БВ и КСВ оценивали с помощью моментного метода Каплана — Мейера. Для подтверждения статистической

значимости результатов исследования принят уровень значимости, равный 0,05. Статистический анализ проведен при помощи программы SPSS STATISTICS v.21.

Результаты и обсуждение

Для определения индивидуальных особенностей течения РМЖ в соответствии с молекулярно-биологическим подтипом сравнивали результаты лечения пациенток с люминальным А (n=100), люминальным В (Her2/neu-негативным) (n=60), люминальным В (Her2/neu-позитивным) (n=13), Her2/neu-позитивным (нелюминальным) (n=22) и триплет-негативным (n=51) подтипами РМЖ и распространенностью опухолевого процесса T1-4N2-3M0 (рисунок).

На основании медицинской документации пациенток, которые прошли радикальное лече-



Распределение пациенток в зависимости от молекулярно-биологического подтипа РМЖ (T1-4N2-3M0)

ние в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 2006—2009 гг., рассчитывали ОВ, БВ и КСВ.

Установлено, что гиперэкспрессия онкобелка Her2/neu наблюдалась у пациенток, имевших более молодой возраст на момент установления диагноза: $45,5 \pm 2,9$ года для люминального В (Her2/neu-позитивного) и $46,3 \pm 2,3$ года для Her2/neu-позитивного подтипов против $54,1 \pm 1,0$ года для люминального А, $55,4 \pm 1,3$ года для люминального В (Her2/neu-негативного) и $52,4 \pm 1,5$ года для триплет-негативного РМЖ.

Показатели ОВ, КСВ и БВ пациенток, рассчитанные за 5-летний период, представлены в табл. 1.

Результаты сравнения значений ОВ, КСВ и БВ пациенток, страдающих РМЖ разных подтипов, приведены в табл. 2—4.

При сравнении данных ОВ (см. табл. 1) установлено, что ее 5-летние показатели статистически достоверно различались только для люминального А и триплет-негативного подтипов РМЖ: $78,4 \pm 4,2\%$ и $53,8 \pm 6,9\%$ соответственно ($p=0,048$).

Анализ данных КСВ (см. табл. 1) выявил ту же закономерность, что и при изучении ОВ: статистически достоверная разница отмечена только для люминального А и триплет-

Таблица 1

Показатели ОВ, КСВ и БВ (%) у пациенток с разными подтипами РМЖ

Подтип рака	ОВ	КСВ	БВ
Люминальный А	$78,4 \pm 4,2$	$81,3 \pm 4,0$	$62,9 \pm 4,9$
Люминальный В (Her2/neu-негативный)	$73,2 \pm 5,7$	$77,4 \pm 5,5$	$52,2 \pm 6,6$
Люминальный В (Her2/neu-позитивный)	$69,2 \pm 12,8$	$69,2 \pm 12,8$	$53,8 \pm 13,8$
Триплет-негативный	$53,8 \pm 6,9$	$57,5 \pm 7,0$	$50,1 \pm 7,1$
Her2/neu-позитивный (нелюминальный)	$64,6 \pm 10,8$	$72,4 \pm 10,6$	$62,5 \pm 11,4$

Таблица 2

ОВ пациенток с разными подтипами РМЖ

Подтип рака	Люминальный А	Люминальный В (Her2/neu-негативный)	Люминальный В (Her2/neu-позитивный)	Триплет-негативный	Her2/neu-позитивный (нелюминальный)
Люминальный А	—	$p=0,323$	$p=0,916$	$p=0,048$	$p=0,577$
Люминальный В (Her2/neu-негативный)	$p=0,323$	—	$p=0,661$	$p=0,361$	$p=1,000$
Люминальный В (Her2/neu-позитивный)	$p=0,916$	$p=0,661$	—	$p=0,185$	$p=0,782$
Триплет-негативный	$p=0,048$	$p=0,361$	$p=0,185$	—	$p=0,298$
Her2/neu-позитивный	$p=0,577$	$p=1,000$	$p=0,782$	$p=0,298$	—

Таблица 3

КСВ пациенток с разными подтипами РМЖ

Подтип рака	Люминальный А	Люминальный В (Her2/neu-негативный)	Люминальный В (Her2/neu-позитивный)	Триплет-негативный	Her2/neu-позитивный
Люминальный А	—	p=0,160	p=0,579	p=0,017	p=0,663
Люминальный В (Her2/neu-негативный)	p=0,160	—	p=0,885	p=0,444	p=0,794
Люминальный В (Her2/neu-позитивный)	p=0,579	p=0,885	—	p=0,307	p=0,836
Триплет-негативный	p=0,017	p=0,444	p=0,307	—	p=0,225
Her2/neu-позитивный	p=0,663	p=0,794	p=0,836	p=0,225	—

Таблица 4

БВ пациенток с разными подтипами РМЖ

Подтип рака	Люминальный А	Люминальный В (Her2/neu-негативный)	Люминальный В (Her2/neu-позитивный)	Триплет-негативный	Her2/neu-позитивный
Люминальный А	—	p=0,194	p=0,801	p=0,371	p=0,489
Люминальный В (Her2/neu-негативный)	p=0,194	—	p=0,655	p=0,840	p=0,189
Люминальный В (Her2/neu-позитивный)	p=0,801	p=0,655	—	p=0,598	p=0,560
Триплет-негативный	p=0,371	p=0,840	p=0,598	—	p=0,189
Her2/neu-позитивный	p=0,489	p=0,189	p=0,560	p=0,189	—

негативного РМЖ — 81,3±4,0% и 57,5±7,0% соответственно (p=0,017).

При анализе данных БВ (см. табл. 1) статистически значимых различий между пациентками с разными подтипами РМЖ (Т1-4N2-3M0) не выявлено.

Таким образом, анализ 5-летних результатов лечения операбельных пациенток с различными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ (люминальный А, люминальный В (Her2/neu-негативный), люминальный В (Her2/neu-позитивный), Her2/neu-позитивный и триплет-негативный) с распространенностью опухолевого процесса Т1-4N2-3M0 показал, что пациентки с люминальным А подтипом РМЖ имеют статистически значимое преимущество в выживаемости перед пациентками с триплет-негативным подтипом: 5-летняя ОВ составила соответственно 78,4±4,2% и 53,8±6,9% (p=0,048), канцер-специфическая выживаемость — соответственно 81,3±4,0% и 57,5±7,0% (p=0,017). Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения менее агрессивного лечения при люминальном А подтипе РМЖ.

Контактная информация:

Дечко Марина Владимировна — мл. науч. сотрудник лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, Минский р-н, агр. гор. Лесной; сл. тел. +375 17 265-46-17.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Sorlie T., Perou C. M., Tibshirani R., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98(19): 10869—74.
2. Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797): 747—52.
3. Yersal O., Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J. Clin. Oncol*. 2014; 5(3): 412—24.
4. Miller E., Lee H. J., Lulla A., et al. Current treatment of early breast cancer: adjuvant and neoadjuvant therapy. *F1000Res*. 2014; 3: 198.
5. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F., et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2013; 24 (Suppl. 6): vi7—23.
6. Perevodchikova N. I. red. *Guide to Chemotherapy for Tumor Diseases*. Moscow; *Practicheskaya meditsyna*. S 36—41, 254—67. (in Russian)

Поступила 21.12.17.



БОТКИНСКИЙ КЛИНИЦИЗМ И СОВРЕМЕННЫЙ ТЕХНИЦИЗМ

Медицина как знание и искусство врачевания существует не одно тысячелетие, но медицина как наука возникла лишь в XIX веке и один из ее основоположников — С. П. Боткин (1832—1889). Именно он произвел переворот в отечественной медицине, сбросил мантию слепого эмпиризма, поставил ее в ряд естественных наук и наметил пути, по которым должно идти развитие клинической медицины.

В 1854 г. Сергей Петрович окончил медицинский факультет Московского университета. В 1855 г. в числе добровольцев принимал участие в русско-турецкой войне в качестве врача Симферопольского госпиталя. В 1856—1860 гг. работал в клиниках Берлина, Вены, Парижа, критически изучая зарубежный опыт. Характерно его высказывание об известном парижском клиницисте А. Труссо (1801—1867): «Он делает впечатление не столько ученого, профессора, сколько оратора, адвоката. Клинику Труссо держит рутинно, лечение назначает совершенно эмпирически».

После возвращения из Европы профессор С. П. Боткин с 1862 г. и до конца своей жизни возглавлял терапевтическую клинику Императорской Санкт-Петербургской медико-хирургической (военно-медицинской) академии. Одним из первых его шагов была организация общеклинической лаборатории, в последующем созданы химическая, бактериологическая и физиологическая лаборатории, последней с 1878 г. руководил И. П. Павлов.

Глубокие знания и исключительная наблюдательность позволили С. П. Боткину разработать ряд сложных вопросов патологии внутренних органов и обогатить клиническую медицину важными открытиями. Читая лекции ученого, находишь множество ценных наблюдений, блестящих идей и мыслей, которые в последующем подтвердились в клинике и экспериментальной медицине. Сергей Петрович стремился развивать у врачей философское мышление, призывал критически оценивать господствующие в медицине доктрины. В 1867 г. вышел в свет «Курс клиники внутренних болезней», где С. П. Боткин показал, что отечественная медицина поставлена на научную основу, познакомил врачей с методом своей работы, а описание клинических наблюдений дал с такой глубиной анализа, что это руководство до сих пор пользуется популярностью у интернистов. Созданная им методология работы врача (боткинский клиницизм) заключается в максимальном использовании возможностей клинической диагностики в сочетании с оптимальным применением лабораторных и инструментальных методов исследования с целью постановки индивидуального диагноза, назначения персонального лечения и проведения профилактических мероприятий (Г. Б. Федосеев, 2017).

Вторая половина XX — начало XXI века характеризовались стремительным развитием науки и техники, открылись новые возможности в диагностике и лечении болезней. Однако научные достижения способствовали не только прогрессу медицины, но и появлению серьезных проблем. Со времен Гиппократов между врачом и пациентом складывались тесные взаимоотношения, своеобразное духовное единство, столь необходимое для выздоровления. В настоящее время между ними появился посредник — медицинская техника, и теперь вместо отношений «врач — пациент» утверждается новый принцип общения «врач — прибор — пациент». Техника заслонила пациента. Диагностические исследования становятся все более сложными, технически более совершенными, и тем реальнее потерять пациента как личность, утратить контакт с ним. Опасность этой тенденции наблюдается во всем мире.

Техницизм, вытесняя клиницизм, становится настоящей бедой медицины, превращая врача в придаток медицинской техники, в посредника между пациентом и лабораторно-инструментальными показателями. Между тем «самый быстрый, общедоступный, организационно и экономически выигрышный путь повышения эффективности врачебной деятельности лежит не столько через новые технические методы исследования, сколько через совершенствование врачебного мышления» (Е. И. Чазов). Современная медицинская техника с ее небывало возросшими возможностями все больше нуждается во враче-мыслителе с широким медицинским и философским кругозором. Один из основоположников электрокардиографии американский кардиолог П. Уайт по этому поводу очень точно заметил: «Любому самому совершенному диагностическому прибору всегда необходима небольшая деталь — умный и знающий врач». Сегодня медицина наполняется новым содержанием, но ее гуманный основа остается неизменной, техника не должна способствовать отчуждению врача от пациента.

Учитывая важность проблемы техницизма в медицине, редакция сочла необходимым обратиться к творческому наследию С. П. Боткина, его взглядам на основные вопросы клинической медицины, изложенные в речи, произнесенной на торжественном акте в Императорской Военно-медицинской академии 7 декабря 1886 г.

С. П. БОТКИН

**ОБЩИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
(Речь, произнесенная на торжественном акте
в Императорской Военно-медицинской академии 7 декабря 1886 г.)***

Высокопочтимое собрание!

Когда высшее учебное учреждение в полном сознании честно выполненного долга дает молодым силам право самостоятельной деятельности, совершается поистине торжественный акт в скромной и трудовой жизни учебного учреждения, стремящегося достигнуть высокой цели — дать своей родине честных и полезных деятелей. Тот день, когда государство и общество принимают в свою среду новых сотрудников на общую пользу, ознаменовывается публичным, торжественным собранием всех членов академии, ее учеников, ее почетных членов и почетных гостей с участием близких и родных, из среды которых нынешним днем вступают на самостоятельный жизненный путь наши надежды на будущее. В силу старинного академического обычая конференция академии возлагает на одного из профессоров произнесение речи в этом торжественном собрании, и в этом году на мою долю выпала честь исполнить это почетное поручение.

Имея перед собой молодых товарищей, вступающих в практическую деятельность, стоя перед обществом, в среде которого будут действовать новые силы, я решился изложить перед почтенным собранием те общие основы клинической медицины, которые у меня постепенно слагались в течение моей практической и преподавательской деятельности.

Милостивые государи!

Изучение человека и окружающей его природы в их взаимодействии с целью предупреждать болезни, лечить или облегчать,— составляет ту отрасль человеческого знания, которая известна под общим именем медицины.

Болеет только живой организм, и так как болезнь составляет одно из многих проявлений жизни, то изучение этой последней и должно составлять основу научной медицины.

Простейшая форма проявления жизни представляется в живой клетке и в ее отношениях к окружающей среде. Клеточка воспринимает нужный для нее материал, перерабатывает его и выводит ненужное и вредное для ее жизни. Находясь, таким образом, в постоянном обмене с ок-



ружающей средой, живая клеточка питается и сохраняет свое «я» в известном равновесии, растет и множится, смотря по ее возрасту и прирожденному ей свойству; она живет или же, утратив свою самостоятельность, она умирает и подвергается процессу разрушения и, находясь тогда исключительно под влиянием окружающей среды, разлагается на свои первоначальные элементы.

Сложные физико-химические процессы, совершающиеся в живой клеточке, обуславливают ее способность самосохранения, которая проявляется известной самостоятельностью относительно окружающей среды. Этим свойством самосохранения отличается все живое; жизнь есть самосохранение в обширном смысле этого слова, свойство равно принадлежащее живой элементарной клетке и самому сложному организму, состоящему из целой массы живых клеточных элементов.

В силу этого общего свойства сохраняется не только жизнь отдельного неделимого, но и его вида.

Существующие колебания окружающей среды влияют в значительной степени на живую клетку и могут быть более или менее благоприятными для ее жизни; жизнь клеточки может быть

*Боткин С. П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции: в 2 т. — М.: Медгиз, 1950.

более или менее продолжительна, смотря по ее прирожденному свойству и смотря по тем более или менее благоприятным условиям, в которых она находится. Живой организм при самых благоприятных для него условиях умирает в силу старости, неизбежного свойства всего жившего.

Живой элемент для сохранения своего равновесия приспосабливается к различным изменениям окружающей среды. В силу свойства самосохранения он удерживает свою влагу, свою температуру, свое количество и качество твердых составных частей, несмотря на существующие колебания в этом отношении окружающей среды. Эта способность приспособления с сохранением своего равновесия обуславливает известную степень стойкости жизни, которая не уничтожается при незначительных изменениях внешней среды, а приспособляясь, продолжает свое более или менее благоприятное существование. Эта способность живого элемента приспособляться с сохранением своего равновесия к различным колебаниям окружающей среды имеет свои границы, обуславливаемые количественной и качественной степенью колебаний и прирожденным свойством того или другого элемента жизни. Сущность этого свойства приспособления заключается в тех же сложных физико-химических процессах, которые составляют основу общего свойства живого существа — самосохранения. Проявление жизни в состоянии равновесия ее отправления составляет нормальную или здоровую жизнь, благоприятную для ее продолжения. Состояние организма с нарушением равновесия жизни составляет болезнь. Всякое нарушение равновесия, не восстановленное приспособляющейся способностью организма, представляется нам в форме болезни, более или менее тяжелой, смотря по значению ее для жизни всего организма.

Понятие о болезни неразрывно связывается с ее причиной, которая исключительно всегда обуславливается внешней средой, действующей или непосредственно на заболевший организм, или через его ближайших или отдаленных родителей.

Реакция организма на вредно действующие на него влияния внешней среды и составляет сущность больной жизни. Болезнь есть явление преходящее, временное, и только в том случае, если организм не восстановит своего равновесия, оно становится постоянным, влияя в большей или меньшей степени на укорочение жизни. Восстановление нарушенного равновесия жизни организма совершается в силу той же способности живого элемента приспособляться, — свойства, которым отличается все живое; и если при-

чина болезни не уничтожила в организме этой прирожденной ему способности, то равновесие восстанавливается, и болезнь проходит. Болезнь не есть ничто особенное, самостоятельное, она представляет обычные явления жизни при условиях, невыгодных организму, который или умирает, или в силу своей приспособляющейся способности восстанавливает свое равновесие, достигая таким образом более или менее полного выздоровления, или же остается больным, сохраняя иногда способность передавать болезнь или расположение к ней своему потомству, что и обуславливает наследственность болезней.

Так как управляющие нами законы природы не изменяются, то внешние причины заболеваний остаются приблизительно одни и те же, что и обуславливает известную законность проявления жизни при расстройстве ее равновесия под влиянием тех или других вредно действующих условий. Эта законность проявления болезней на различных организмах дала возможность классифицировать различные болезни на отдельные группы.

Со времени первых следов жизни человека на земле, оставшихся нам в виде свайных построек, в виде различных остатков каменного, железного периода, прошло много времени, в течение которого постепенно нарастала приспособляющаяся способность человека, обуславливаемая его прирожденными свойствами и различными внешними условиями, в которых он находился.

Способность приспособления с сохранением равновесия, способность восстановления равновесия как проявление общего свойства жизни — самосохранения, были существенной причиной сохранения человеческого вида и физического и нравственного его усовершенствования.

Изучение жизни и окружающей его природы в их взаимодействии составляло жизненную потребность человека; результатом первых шагов этого изучения явилось знание, смешанное вначале с суеверием; при дальнейшем развитии человека началась религия в ее различных формах, наконец, искусство; при расширении знания человек мало-помалу стал группировать факты, обобщать, устанавливать их законность, и таким образом, стали развиваться и науки.

Медицина представляет ту область человеческого знания, зачатки которого относятся к первым шагам сознательного отношения человека к окружающей его среде. В древности медицина, по видимому, была настолько высока и польза ее настолько очевидна, что врачебное искусство входило в религиозный культ, составляло принадлежность божества. Жрецы были врачами. Древнейшие

законодательства заключают в себе прямое указание известных познаний человека в гигиене. Нет сомнения, что при более простых условиях социальной жизни наблюдательность человека легче подмечала вредные влияния, а также и средства для их удаления.

Много труда, много времени положил человек на то, чтобы освободить медицину от влияния личности, чтобы поставить ее на более твердую почву науки, но и до сих пор понятие о медицине как о науке неразрывно еще связывается с понятием о медицинском искусстве.

Современная медицина как наука дает нам сумму знания в известной системе и с известными обобщениями, которые, к сожалению, еще не имеют законов и потому знание современной медицины еще не дает нам умения прилагать его к практической жизни; это умение и до сих пор еще приобретается только путем опыта. Знание человека, его взаимных отношений к окружающей среде, его способность приспособления к различным, более или менее неблагоприятным изменениям этой среды; возможные границы восстановления равновесия и те условия, при которых равновесие восстанавливается более или менее скоро,— вот существенные вопросы, которые ставятся нам в практической жизни по поводу каждого представившегося нам случая.

Врачи прежнего времени, лишённые почти совершенно тех способов исследования, которые в настоящее время составляют общую принадлежность каждого начинающего, путем опыта вырабатывали в себе способность наблюдать и без всяких вспомогательных средств; и нередко общее впечатление, производимое на врача, талантливого наблюдателя, видом больного, давало основание для окончательного заключения о его болезни и ее дальнейшего течения.

Способность делать заключения без участия сознательной мыслительной способности, без анализа, без строгой логической последовательности в постепенном развитии мысли мы привыкли называть инстинктом.

Успех и прочное развитие практической медицины будут обуславливаться уменьшением значения в ней инстинкта и большого подчинения науке или разуму. Чем более сознательны будут заключения врача при постели больного, тем более они будут научны. Понятно, что для сознательного заключения необходимо большое количество верных фактов, которые и должны быть основанием той внутренней логической работы сознательной мысли, которая выражается в том или другом окончательном заключении. Отсюда понятно, ка-

кое важное значение для заключения имеет запас истинного знания и способ собирания фактов, или, другими словами, метод исследования больного. Собираание фактов или исследование больного должно производиться с известной руководящей идеей, без которой легко впасть в ошибки, недосмотры и, потеряв массу времени, прийти к ложным заключениям.

Владея различными методами физического исследования и применяя их в отдельных случаях практической жизни, врач руководится известной мыслью, которая должна меняться по мере представляющихся фактов при исследовании больного.

Все условия более или менее благоприятного течения болезни известны нам не в такой точности, чтобы предсказания в большей части случаев не имели только гадательного характера, и относительно немногих только случаев предсказание может быть поставлено с полной точностью. Предсказание, оставаясь часто гадательным, более или менее вероятным, может быть хорошим, сомнительным и абсолютно дурным, если положение больного относительно жизни не представляет никакой надежды. Я считаю непозволительным врачу высказывать больному свои сомнения в возможности неблагоприятного исхода болезни, если какие-нибудь особые условия со стороны больного или его семьи не заставляют высказать предполагаемого сомнения; но и тут не следует забывать всю возможность ошибки и всю тяжесть могущих быть дурных последствий для нервной системы больного, мысль о предстоящей смерти которого не может благотворно действовать на течение болезни. Высказывая свое предсказание окружающим, врач должен поступать с большой осторожностью; он должен беречь больного и окружающих, от которых приходится иногда скрывать тяжелую истину в интересах самого больного. Надежда спасти больного или продлить его дни действует благотворно не только на окружающих его близких и ухаживающих за ним, но и на самого врача, бодрое состояние духа которого необходимо как для больного, так и для его окружающих. Факт смерти, несмотря на его неизбежность, так тяжел, что остающиеся живые нелегко с ним мирятся, и утрата навсегда любимого существа нескоро изглаживается... При недостаточности распространения знания медицины в нашем обществе душевное расстройство оставшихся близких умершего пациента нередко проявляется тяжелыми обвинениями в смерти больного лечившего врача. Особенным

поводом к этим обвинениям является его ошибочное предсказание. Это обстоятельство в свою очередь имеет большое влияние на заключение врача при постановке предсказания, которое, как было сказано, почти всегда в большей или меньшей степени гадательно и, кроме того, высказывается еще под влиянием страха в возможности быть обвиненным в смерти человека. С другой же стороны, неоправдавшаяся сомнительная прогностика производит радостное впечатление на всех окружающих, и заслуга врача этим как будто только увеличивается.

Понятно, что врач не должен смущаться ни страхом незаслуженного обвинения душевно расстроенного общества, ни увлекаться мнимой возможностью быть спасителем той или другой жизни.

Сохраняя интересы больного и его ближайших окружающих, не думая о личных своих выгодах, врач будет поступать согласно своим обязанностям и требованиям науки, причем его душевное состояние наиболее устойчиво сохранится в равновесии. При сознании добросовестного отношения к своим обязанностям врач не будет нравственно угнетен несправедливыми обвинениями и не впадет в самообольщение при своих успехах.

Объективное отношение врача к самому себе составляет самое лучшее условие его дальнейшего развития и его душевного спокойствия в тех, поистине тяжелых обстоятельствах жизни, в которых нередко приходится ему действовать.

Установив диагноз больного, определив этиологию данного случая, установив показания к содержанию и лечению больного, высказав предсказания, врач приступает к выполнению всех выбранных им мер и к дальнейшему наблюдению больного.

Наблюдая больного, необходимо помнить, что диагноз больного есть более или менее вероятная гипотеза, которую необходимо постоянно проверять; могут явиться новые факты, которые могут изменить диагноз или увеличить его вероятность. С течением болезни одни симптомы остаются, другие меняются, появляются новые, некоторые проявления расстроенного равновесия жизни становятся резче, другие слабее или совсем исчезают, соответствуя тому или другому течению болезни или уступая предпринятым мерам.

Врач, составив себе план наблюдения, соответственно диагнозу больного и болезни, зная типические проявления тех или других патологических форм, наблюдает строго объективно, делая отметки о тех или других переменах в течении и лечении болезни. Каждая перемена должна быть анализирована и взвешена с возможной

точностью, так как на основании этого анализа может быть сделано изменение в лечении, в диагнозе или предсказании больного.

Основательное наблюдение требует непрерывных ежедневных отметок (реже или чаще, смотря по случаю), которые должны служить справками при дальнейшем наблюдении хода болезни и также для составления окончательного заключения о данном случае, когда болезнь оканчивается полным или неполным выздоровлением или смертью, когда, одним словом, прекращается наше наблюдение. Это окончательное заключение или эпикриз в случаях смертельного исхода доставляется с помощью данных, полученных и при посмертном исследовании. В случаях же полного или неполного выздоровления для окончательного заключения остаются факты, найденные при первом исследовании и при последующем его наблюдении.

Врач, имея возможность обозреть все течение болезни, может усмотреть особенности данного случая и отношение его к той или другой терапии. Он увидит при этом и сделанные ошибки, и возможность или невозможность их избежать. Составление эпикриза каждого случая условливает дальнейшее и наиболее благоприятное развитие врача, которое никогда не должно останавливаться, если только врач продолжает исследовать, наблюдать и делать заключения, основанные на его знании и искусстве.

Бросив общий взгляд на задачи, представляющиеся практическому врачу, и предлагая клинику как школу, дающую возможность выучиться применять теоретические знания к отдельным случаям, я считаю необходимым сказать несколько слов о способе клинического преподавания.

Достигнуть окончательной цели всего медицинского образования — предупредить болезни, лечить или облегчать страдания своего ближнего — можно различными путями. Нет сомнения, что всякий человек с известным запасом наблюдательности и опыта жизни, даже без специального образования, может дать не один полезный совет в деле помощи, и нужно признаться, что в некоторых случаях совет разумного человека бывает иногда лучше совета плохого специалиста, действующего под влиянием какого-нибудь ложного или одностороннего воззрения.

Путем практики и опыта в известном направлении можно дойти до некоторой степени искусства узнавать болезнь, лечить не без успеха некоторые патологические формы; примеры практических успехов фельдшеров, различных знахарей слишком всем известны, чтобы распространяться

по поводу этого постоянно повторяющегося явления в нашем обществе. В силу человеческого свойства — желания помочь ближнему — всякий считает себя в праве что-нибудь посоветовать тому или другому больному. Поползновение лечить есть у каждого в большей или меньшей степени, и, вероятно, это свойство унаследовано от наших самых отдаленных пра-родителей. Но нужно ли распространяться о всех выгодах и невыгодах способа врачевания, приобретаемого исключительно путем навыка, посредством развития только в известном направлении инстинктивной стороны наших способностей?

Каждый из получивших теоретическое знакомство с основными науками медицины и оставленный без дальнейшего руководства, без сомнения, с большею или меньшею легкостью, смотря по таланту, приобрел бы умение прилагать свое знание к делу распознавания и лечения больного человека. Но прежде чем достигнуть известного умения, много пройдет времени и много положится тяжелого и мучительного труда. Страх ошибки своего заключения и возможности принести вред вместо пользы действует в высшей степени угнетательно на нравственное состояние врача, силы которого будут таким образом непроизводительно расходоваться и, наконец, парализоваться горьким сознанием принесенного вреда больному. Чтобы избежать этой страдальческой жизни, необходимо руководство опытного врача при первых шагах в практической жизни, предполагая, конечно, предварительное знание основных наук медицины в широком смысле этого слова. Нельзя допустить, чтобы предварительное теоретическое знание заключалось только в специальных отраслях собственно медицины, так, нормальной и патологической анатомии, физиологии и пр. Для будущего врача научного направления необходимо изучение природы в полном смысле этого слова. Знания физики, химии естественных наук при возможно широком общем образовании человека составляют наилучшую подготовительную школу к изучению научной практической медицины. При такой подготовке начинающего клиническому преподавателю остается только познакомить приступающего к изучению практической медицины с приемами исследования и мышления для составления заключений при относительной недостаточности фактической стороны исследуемого субъекта, на что обречен практический врач в силу его признания безотлагательно помогать ближнему, чем

он и отличается от натуралиста, не обязанного обстоятельствами к преждевременной гипотезе. Задача клинического преподавателя состоит в том, чтобы начинающий овладел методом клинического исследования и приемами умозаключения в такой степени, чтобы быть самостоятельным деятелем. Публичное решение отдельных практических задач с указаниями и объяснениями метода исследования и метода мышления и составляет клиническое преподавание при ныне существующих условиях многолюдности учащихся, относительной недостаточности материала для исследования и числа учащихся. Без всякого сомнения, если бы каждый учащийся мог самолично в каждом случае принимать участие в исследовании и заключении и участие преподавателя ограничивалось бы только руководством его как при исследовании, так и при заключении, то, конечно, это было бы то идеальное преподавание, которое при настоящих условиях пока неисполнимо. Чем более будет разрешено задач перед начинающими, тем, конечно, лучше; но существеннее и полезнее для начинающего более обстоятельная обработка отдельных случаев, чем поверхностный анализ большого числа случаев. Как бы ни был велик материал, которым располагает преподаватель, его будет все-таки недостаточно, чтобы показать учащимся в течение какого-нибудь года всевозможные комбинации различных патологических форм на различных субъектах; для этого далеко недостаточно всей нашей жизни. Если учащийся овладел клиническим методом, то он вполне готов для самостоятельной деятельности со всеми условиями будущего его развития, если только будет продолжать исследовать, наблюдать и делать заключения не по инстинкту, а сознательно на основании своего знания, подкрепляемого трудами других наблюдателей, с которыми он будет знакомиться путем литературных занятий.

Считаю необходимым здесь же упомянуть, что литературные занятия в развитии врача принесут действительную и существенную пользу только тогда, когда они производятся с известной системой. В настоящее время так много пишется и печатается, что поставить себе в обязанность прочесть все написанное, хотя бы и по одной только специальности, почти невозможно и, кроме того, бесполезно, так как ни одна голова не в состоянии удержать в себе содержания существующих медицинских библиотек. Необходимо читать с выбором, умея пропускать несущественное, мало дающее, останавливаясь на солидных трудах и исследованиях, дающих новые

факты и главное новые истины. Уменьше пользоваться литературой, уменьше останавливаться на существенном развивается, конечно, путем опыта, предполагая при этом известную степень развития, приобретенную путем изучения наилучших руководств по различным отраслям знания. При практических занятиях полезно чтение брошюр и монографий, относящихся к случаям, которые подлежат наблюдению в данное время.

Одновременное практическое и литературное изучение какой-нибудь патологической формы совершенно изменяет отношение читающего к литературному материалу; самостоятельное наблюдение развивает ту истинную критическую способность, при которой литературные данные получают настоящий смысл и значение в развитии врача, причем литературный материал делается действительным достоянием читающего, а не наслойкой, быстро исчезающей под влиянием времени.

При таком способе изучения практической медицины невольно являются обобщения фактов, получаемых при наблюдении представляющихся случаев; эти мысли, слагаясь в форму вопросов, составляют исходную точку для целого ряда специальных исследований и наблюдений в известном направлении, причем является необходимость и опыта в смысле эксперимента.

Понятно, что эксперимент на человеке допускается только в исключительных случаях, когда мы вполне можем быть убеждены в его безвредности; в противном же случае мы прибегаем к экспериментам над животными, причем условия для наших наблюдений значительно упрощаются. Не считая нужным перечислять все приобретения практической медицины, полученные этим способом исследования, укажу только на то, что в настоящее время при лучших европейских кли-

никах учреждены лаборатории, где и производят различные исследования над животными, с той или другой руководящей идеей, выработанной путем клинических наблюдений, и этим последним существенно должны отличаться наши клинические лаборатории от физиологических, фармакологических и пр.

Долгий опыт показал, что существовавшие до сих пор высшие медицинские школы, дающие известную сумму знания и умения прилагать его к практической жизни, достигали своей цели; при этом образовывались и врачи-ученые, и врачи-практики, отвечавшие всем требованиям современной медицины с задатками дальнейшего правильного самостоятельного развития. Тем не менее, однако же, получив в школе все необходимое для самостоятельной деятельности и оставшись без руководителей, вступив в практическую жизнь, врач тогда только вполне почувствует всю тяжесть и трудность своей деятельности. Но внутреннее сознание добросовестно выполняемого долга будет поддерживать его нравственные силы в этой тернистой жизни непрерывающегося труда с тяжелыми впечатлениями при виде страданий ближнего и нередко с убеждением в невозможности помочь страдальцу.

Необходимо иметь истинное призвание к деятельности практического врача, чтобы сохранить душевное равновесие при различных неблагоприятных условиях его жизни, не впадая при неудачах в уныние или самообольщение при успехах. Нравственное развитие врача-практика поможет ему сохранить то душевное равновесие, которое даст ему возможность исполнить священный долг перед ближним и перед родиной, что и будет обуславливать истинное счастье его жизни.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение. Healthcare”(Минск), № 4 2018 г.
Рецензируемый научно-практический журнал
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 09.09.2016 г.
Регистрирующий орган:
Министерство информации Республики Беларусь
Учредитель
Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)
Гелжец Н. Ф. (верстка)
Бильдюк Е. М., Голдарь С. А., Граховская Ю. В.,
Чапковская У. Л. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций – 749122,
для индивидуальных подписчиков – 74912,
Цена: свободная

Подписано в печать 23.03.2018.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,75 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. 10,1 л.

Тираж экз. Зак. 796

Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28
Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Типография:

Республиканское унитарное предприятие
“Издательство “Белорусский Дом печати”
ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

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