

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

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

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



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

Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

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

Deputy Chief Editor
Yury G. DZEHTSIAROU

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

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

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Кроткова Е. Н., Цыркунов В. М.** Первичное звено здравоохранения для врача-инфекциониста: реальность и перспективы 3
- Авхукова Н. А., Малышко М. А., Корсун Е. В.** Фитотерапия как элемент медицинских услуг в Республике Беларусь 10

Лекции и обзоры

- Мохорт Т. В.** Гипопаратиреоз: причины, диагностика, лечение 15
- Казakov С. А.** Использование антикоагулянтов и их терапевтическое ингибирование 24
- Шмак А. И., Ерзинкян Ф. В., Ревтович М. Ю., Мартынов Е. П., Котов А. А., Ерошенко А. В.** Рак поджелудочной железы: современный взгляд на проблему 36

Обмен опытом

- Матылевич О. П.** Органосохраняющее лечение на ранних стадиях рака шейки матки 49
- Воробей А. В., Махмудов А. М., Александров С. В., Выходский Ф. М., Орловский Ю. Н., Бутра Ю. В., Сельнягина Л. А., Семенова Ю. А., Лагодич Н. А., Ибрагимов Б., Старостин А. М.** Лапароскопические операции на толстой кишке 57

Случаи из практики

- Узлова А. В., Подгорная А. С., Захаренкова Т. Н., Михайлов И. В.** Ретроцервикальный эндометриоз с трансмуральным прорастанием стенки прямой кишки и влагалища 62
- Матиевская Н. В., Титов Л. П., Волосач О. С., Лиопо Т. В., Кузьмич И. А., Островская О. В.** Тяжелый менингоэнцефалит, вызванный *Listeria innocua* 65

Сокровища медицинской мысли

- Никольский В. И.** Медицина и больные (о принципах и методах индивидуализированного лечения) 72
- Персонализированная медицина и врачевание 75

Юбилей

- Алексей Иванович Кубарко** (к 75-летию со дня рождения) 78

Книжные новинки

- Книги, поступившие в Республиканскую научную медицинскую библиотеку 80

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Krotkova E. N., Tsyrcunov V. M.** Primary healthcare for doctors-infectionist: reality and prospects

- Avkhukova N. A., Malyshko M. A., Korsun E. V.** Herbal medicine as an element of the world market of medical services in the Republic of Belarus

Lectures and Reviews

- Mokhort T. V.** Hypoparathyroidism: etiology, diagnostics, treatment
- Kazakov S. A.** Anticoagulants use and their therapeutic inhibition
- Shmak A. I., Yerzinkyan F. V., Revtovich M. Yu., Martynov E. P., Kotov A. A., Yeroshenko A. V.** Pancreatic cancer: up-to-date glance at the problem

Sharing Experience

- Matylevich O. P.** Organ-preserving treatment of early cervical cancer
- Vorobey A. V., Makhmudov A. M., Aleksandrov S. V., Vysotskiy F. M., Orlovsky Yu. N., Butra Yu. V., Selnyagina L. A., Semyonova Yu. A., Lagodich N. A., Ibragimov B., Starostin A. M.** Laparoscopic interventions on colon

Case Reports

- Uzlova A. V., Podgornaya A. S., Zakharenkova T. N., Mikhailov I. V.** Retrocervical endometriosis combined with transmural invasion into rectum wall and vagina
- Matsiyenskaya N. V., Titov L. P., Volosach O. S., Liopo T. V., Kuzmich I. A., Ostrovskaya O. V.** Severe meningoencephalitis caused by *Listeria innocua*

Treasury of Medical Thoughts

- Nikolsky V. I.** Medicine and patients (on individualized management principles and techniques)
- Personalized medicine and curing

Anniversaries

- Aleksey I. Kubarko** (to the 75th anniversary)

New Publications

- Books entered the Republican Scientific Medical Library



^{1,2}Е. Н. КРОТКОВА, ¹В. М. ЦЫРКУНОВ

ПЕРВИЧНОЕ ЗВЕНО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ ВРАЧА-ИНФЕКЦИОНИСТА: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь,
²Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Представлены результаты исследования специфики работы врача-инфекциониста кабинета инфекционных заболеваний (КИЗа) поликлиники на примере КИЗов городских поликлиник Гродно. Установлено, что в структуре амбулаторного приема врача-инфекциониста КИЗа преобладают консультации и прием пациентов, состоящих на диспансерном учете (ДУ). Пациенты с острой инфекционной патологией составляют лишь 15,8%. Осмотр пациентов с острыми респираторными инфекциями, лихорадками неясной этиологии в большинстве случаев осуществляется участковыми терапевтами. Выявлена проблема в организации наблюдения врачами-инфекционистами пациентов, состоящих на ДУ, с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) и носителей маркеров ХВГ С и ХВГ В, из которых 50% не посещают врача-инфекциониста КИЗа в назначенные сроки. Таким образом, клиничко-лабораторный мониторинг этих лиц проводится в недостаточном объеме, охват вакцинопрофилактикой против вирусного гепатита В в очагах ХВГ низкий. С целью повышения эффективности работы КИЗов поликлиник в рамках программы реорганизации инфекционной службы города, районов и области без дополнительных финансовых расходов предлагается разработать современное Положение о КИЗе с определением видов выполняемых работ, относящихся к лечебно-диагностическому и организационно-методическому направлению, включающему основные разделы деятельности врача-инфекциониста КИЗа, диспансеризацию, профилактику и работу в очагах.

Ключевые слова: кабинет инфекционных заболеваний, врач-инфекционист, программа реорганизации.

The article presents the results of studying the specific features of the infectious disease specialist at a polyclinic Infectious Diseases Room (IDR) using the example of IDR of city polyclinics in Grodno. It has been established that consultations and reception of patients on dispensary registration (DR) prevail in the structure of the infectious disease physician reception patients with acute infectious pathology making up only 15.8%. Patients with acute respiratory infections or with fevers of unclear etiology are examined by district therapists in most cases. Problems have been identified in the infectious disease doctors' organization of surveillance of patients with chronic viral hepatitis (CVH) and "carriers" of CVH C and CVH B markers 50% those patients lacking to visit infectious disease specialists of IDRs at the appointed time. Therefore, these persons are monitored clinically insufficiently and laboratory analyses are made not duly. In addition, a low coverage of vaccine prophylaxis against HBV in the CVH foci has been identified. In order to increase the efficiency of the polyclinics IDR work, it is proposed to develop a modern Regulation on IDR defining the types of work to be performed that are within the medical diagnostic and organizational-methodical competence completely as a part of the reorganization program for the entire infection service of the cities, districts and regions stipulating no additional financial expenditures, the responsibilities of the infectious disease physician IDR dispensary, prevention and work in the outbreaks.

Key words: infectious diseases room, infectious disease doctor, reorganization program.

HEALTHCARE. 2018; 6: 3—9.

PRIMARY HEALTHCARE FOR DOCTOR-INFECTIOLOGIST: REALITY AND PROSPECTS

E. N. Krotkova, V. M. Tsyrukunov

Приоритетным направлением, обозначенным в Программе социально-экономического развития Республики Беларусь на 2016—2020 годы, является улучшение демографического потенциала страны и укрепление здоровья народа, реализация которого невозможна без организации проведения мероприятий, направленных на повышение доступности и качества оказания медицинской помощи населению [1]. Организация медицинского обслуживания населения возложена на первичное

звено здравоохранения — амбулаторно-поликлинический этап, который в полной мере несет ответственность за качество оказываемой первичной медицинской помощи. С начала 1970-х годов заметной оптимизацией специализированной медицинской помощи стала организация на базе городских (районных) поликлиник кабинетов инфекционных заболеваний (КИЗов). В то время открытие КИЗов было оправдано в связи с очень высокими показателями заболеваемости острыми инфекционными

болезнями: вирусными гепатитами, кишечными инфекциями, менингококковой инфекцией, рядом инфекционных экзантем (корь, краснуха), др. После выписки из стационара пациенты с острой инфекционной патологией находились под диспансерным наблюдением в течение нескольких недель (месяцев), при необходимости продлевая листки временной нетрудоспособности и проходя курс социальной и медицинской реабилитации.

До настоящего времени в Республике Беларусь действует Положение о КИЗах, утвержденное приказом Министра здравоохранения СССР от 02.06.1971 № 400-дсп «О мерах по дальнейшему развитию инфекционной службы в СССР». В Российской Федерации Положение о КИЗах (отделении инфекционных заболеваний) утверждено приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности от 17.09.1993 № 220. С момента организации КИЗов прошло более 40 лет. За это время произошли существенные изменения в функционировании инфекционной службы, основной причиной которых стало снижение уровня инфекционной заболеваемости по многим инфекциям, в первую очередь вакциноуправляемым, изменение этиологической структуры, характера течения и исходов наиболее социально значимых болезней на территории нашей страны. Значимые положительные события в социальной сфере человека повлияли на организационную составляющую медицинской отрасли, включая первичное звено здравоохранения: появились врачи общей практики, семейные врачи, негосударственные медицинские структуры и др.

В последние годы в условиях быстро изменившейся эпидемиологической и социальной ситуации внешние и внутренние причинные факторы, воздействуя на популяцию людей одновременно и/или изолированно, независимо друг от друга значительно изменили инфекционный пейзаж у нас в стране и в целом в европейском регионе. В 2016 г. в Гродненской области уровень общей инфекционной заболеваемости (без гриппа и острой респираторной инфекции (ОРИ)) снизился по сравнению с предыдущим годом на 1,4% и составил 339,9 на 100 000 населения, в целом по Беларуси — 406,9 на 100 000 населения. Не зарегистрированы случаи заболеваний по 31 нозологической форме, достигнуты снижение и/или стабилизация показателей по 22 нозологиям. Это приве-

ло к тому, что ранее регистрируемая у врача КИЗа острая инфекционная патология и пациенты исчезли из его поля зрения (диспансерного перечня). Значительно снизилась заболеваемость ОКИ бактериальной этиологии, а дизентерия исчезла совсем. Большинство инфекционных болезней протекают не тяжело (ОРИ, ОРВИ, ОКИ вирусной этиологии, ангины), из-за чего пациенты, в том числе больные гриппом, лечатся амбулаторно участковыми врачами. Другие, включая тяжелые формы клещевых инфекций, менингитов, сепсиса, подлежат лечению в стационаре. При этом какие-либо изменения в поликлиническую работу врача-инфекциониста не вносились.

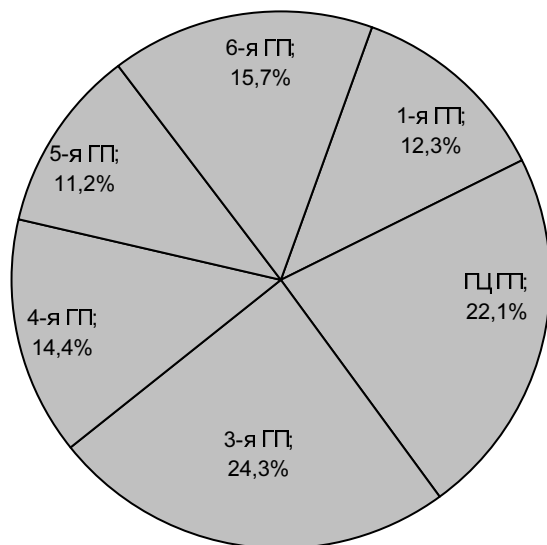
Поскольку начало острой инфекционной болезни не происходит в строго отведенное для приема врачом-инфекционистом время (к примеру, с 08:00 до 13:00), пациенты с признаками такой болезни стали чаще обращаться к врачам скорой помощи, участковой службы или самостоятельно прибывать на консультации в приемное отделение инфекционного стационара. В связи с этим в последние годы приемное отделение инфекционной больницы стало своеобразным КИЗом для города и области, который дополнительно к своей работе осуществляет консультативный прием до 50 пациентов за сутки [2].

Цель исследования — оценить специфику работы врача-инфекциониста КИЗа поликлиники и предложить рациональные пути повышения эффективности его работы в современных условиях.

Объект исследования — КИЗы городских поликлиник Гродно и медицинская документация. Предмет исследования: диагностическая, консультативная и организационно-методическая работа; анализ инфекционной заболеваемости; диспансерное наблюдение пациентов с ВИЧ-инфекцией, хроническими вирусными гепатитами (ХВГ); наблюдение за очагами.

Результаты и обсуждение

Инфекционная служба Гродно и Гродненского района для обслуживания взрослого населения представлена шестью КИЗами в городских поликлиниках (ГП), где в соответствии со штатным расписанием введено 6 ставок врачей-инфекционистов, 6,25 ставки медицинских сестер. Все ставки укомплектованы физическими лицами.



Распределение обслуживаемого взрослого населения между КИЗами Гродно

Как видно из рисунка, имеется существенная разница по количеству обслуживаемого населения: 24,3% взрослого населения закреплено за КИЗом 3-й ГП; 22,1% — за Гродненской центральной городской поликлиникой (ГЦ ГП); 11,2% — за 5-й ГП; 12,3% — за 1-й ГП. В то же время введение в этом году в строй новой ГП позволит значительно уменьшить нагрузку на 3-ю ГП.

Объем ежегодно выполняемой нагрузки врача-инфекциониста КИЗа регламентирован письмом Министерства здравоохранения от 14.12.2007 № 03-02-07/4144 «О совершенствовании организации амбулаторно-поликлинической помощи». В соответствии с примерными нормативами, средняя норма нагрузки на 1 ч приема в поликлинике для врача-инфекциониста составляет 4,3 человека, на дому — 1,25, плановое количество посещений (первичных и повторных) на 1 должность — 6065 в год. Здесь

важно заметить, что прием пациентов в ГП инфекционной категории нельзя объективно спрогнозировать из года в год, так как инфекцию невозможно оценить плановыми показателями, а существующая сверхплановость в этом вопросе создает условия для нарушений, подталкивая специалиста любым способом выполнить невыполнимый план по инфекциям.

Это предположение наглядно демонстрируют данные из табл. 1. За 2016 г. врачами-инфекционистами КИЗов принято 32 468 пациентов, из них в 1-й ГП — 4887 человек (проконсультировано на дому 32), во 2-й ГП — 5044, в 3-й ГП — 5334, в 4-й ГП — 6600, в 5-й ГП — 6206, в 6-й ГП — 4276 человек. Наибольший удельный вес среди принятых в ГП пациентов составил прием в КИЗе 4-й ГП (20,7%) и 5-й ГП (19,1%). В структуре принятых контингентов 50,8% составили консультации, 33,4% — лица, состоящие на диспансерном учете (ДУ) и только 15,8% — пациенты с острой инфекционной патологией (ОИП). Обращает на себя внимание отсутствие значительной разницы в цифрах принятых пациентов в ГП города за год, несмотря на значительные различия в количестве обслуживаемого ею населения.

Как видно из табл. 1, острая патология составила от 12,2% в 5-й ГП до 18,5% в 1-й ГП, консультации — от 25,3% в 3-й ГП до 78,4% в 5-й ГП, прием диспансерных больных — от 9,4% в 5-й ГП до 56,9% в 3-й ГП. Значительно различающиеся между собой показатели и отсутствие их четкой связи с количеством обслуживаемого населения и уровнем инфекционной заболеваемости свидетельствуют о необходимости разработки единых подходов к ведению учетной формы (025-3/у-07 «Ведомость учета посещений, заболеваний и пролеченных больных врачом в амбулаторно-поликлинических организациях») и к заполнению графы 6 «Цель обращения».

Таблица 1

Структура приема пациентов врачами-инфекционистами КИЗов поликлиник Гродно за 2016 г.

КИЗ	Общее количество		В том числе					
	абс.	%	с ОИП		для консультации		состоящих на ДУ	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я ГП	4887	15,1	902	18,5	2717	55,5	1268	26,0
ГЦ ГП	5044	15,5	822	16,3	1718	31,4	2504	52,3
3-я ГП	5334	16,4	947	17,8	1352	25,3	3035	56,9
4-я ГП	6721	20,7	916	13,6	3925	58,4	1880	28,0
5-я ГП	6206	19,1	757	12,2	4864	78,4	585	9,4
6-я ГП	4276	13,2	787	18,4	1952	45,7	1537	35,9
ИТОГО	32 468	100	5131	15,8	16 528	50,9	10 809	33,3

Логично возникает вопрос о занятости персонала КИЗа в течение дня, если более чем 80% зарегистрированных в отчетных формах не являются пациентами с острой патологией и более 50% пациентов, состоящих на диспансерном учете, не наблюдаются в установленные сроки. Одним из ответов на вопрос о занятости и регистрации в КИЗах свыше 5—6 тыс. пациентов за год содержится в информации об учете в КИЗах всех лиц (но не пациентов), проходящих плановые профилактические осмотры в ГП и сдающих анализы на гельминтозы. Сведения из официального отчета в КИЗе 4-й ГП свидетельствуют о том, что за 2016 г. обследованы копроовоскопическим методом 4572 человека и выявлены 2 случая аскаридоза, 7 — энтеробиоза и 9 — лямблиоза. Таким образом, частота получения положительных результатов составила 0,39% (18 случаев).

Если учесть, что во всех 6 ГП города проводится приблизительно такое же число исследований, то получим, что за 1 год копроовоскопическим методом исследуется кал у свыше 27 000 здоровых взрослых лиц. КПД этого метода составляет около 0,4%; стоимость одного исследования (на ноябрь 2017 г.) — 1,7 руб., в целом затраты только на «неэффективную» копроовоскопию — около 50 000 руб., или 25 000 долларов США. Окончательные выводы на эту тему более чем очевидны.

На наш взгляд, в связи с тем что инфекционисты не привлекаются в ГП для проведения профилактических осмотров, в новом Положении о КИЗе должны быть четко регламентированы следующие виды работ: диагностическая, консультативная, динамическое диспансерное наблюдение, прочие посещения пациентами и здоровыми лицами. Пока на деле получается так: чтобы отчитаться о выполнении объема амбулаторного приема пациентов, персонал КИЗа в ведомость приема вносит фамилии всех лиц (включая здоровых), которые по той или иной причине обращались в КИЗ (для получения направления на обследование, сдачи анализов, выдачи результата исследования, дотестового консультирования, отметки в справке об отсутствии инфекционного заболевания и т. д.). В обязанности врача-инфекциониста следует включить осуществление контроля за назначением врачами поликлиники антимикробных и противовирусных средств и проведение консилиума в слу-

чае применения лекарственных средств из группы резерва.

Предполагалось, что самая распространенная острая инфекционная патология, требующая проведения осмотра врачом в ГП по месту жительства пациента, — ОРИ — должна была «нагрузить» врача-инфекциониста работой. В соответствии с представленными данными за 2016 г., зарегистрировано 32 986 обращений в поликлиники Гродно по поводу ОРИ и гриппа: 1-я поликлиника — 2006, 2-я — 8230, 3-я — 9448, 4-я — 3281, 5-я — 3425 и 6-я — 6596. Однако физически принять такое количество пациентов врач-инфекционист не в состоянии, в связи с этим первичный прием и лечение практически всех пациентов с ОРИ в течение года стали осуществлять участковые врачи. К сожалению, принятых рациональных решений о пересмотре организационных подходов с целью перераспределения части приема таких пациентов на врачей-инфекционистов КИЗов не произошло, что крайне необходимо сделать.

Аналогичная ситуация сложилась с лихорадкой неясного генеза. В течение года участковые врачи-терапевты ГП ежедневно принимают 5—7 человек с лихорадкой неясной этиологии, которых должен осмотреть врач-инфекционист КИЗа, однако в это время он может отсутствовать. В итоге у врача-инфекциониста на приеме в течение дня регистрируются единичные пациенты, требующие проведения дифференциальной диагностики экзантем, нейроинфекций, клещевых инфекций, ОРИ и ОКИ, а объем требуемого нормативами амбулаторного приема заполняется за счет пациентов с вопросами, не касающимися инфекционной патологии.

Как врач-инфекционист должен использовать создавшийся избыток времени, отведенный на прием пациентов с острой патологией? Считаем, что он должен заняться организацией работы по диспансеризации пациентов с хроническими инфекционными болезнями, среди которых в настоящее время доминируют два контингента: с ХВГ и ВИЧ-инфицированные. По нашему мнению, диспансеризация пациентов с хронической инфекционной патологией должна включать не только мониторинг клинико-лабораторных данных, но и привлечение диспансерных пациентов (стремиться к 100%) для полного обследования (определение HCV-, HBV- и ВИЧ-статуса) и принятие эффективных мер (определение показаний для этиотропной

терапии, вакцинопрофилактики) для уменьшения уровня инфекционной нагрузки у пациента и снижения его опасности как источника инфекции. Кроме того, увеличение времени, выделенного для приема диспансерного пациента, до 20—30 мин, безусловно, позволит повысить комплаентности ВИЧ-инфицированных и других пациентов.

В ближайшее время можно прогнозировать постепенное снижение уровня заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ С) в связи с внедрением высокоэффективной, имеющей почти 100% эффект, и уже доступной для населения прямой противовирусной терапии. А при принятии правильных административных решений по профилактике ХВГ можно достичь снижения заболеваемости этой инфекцией и среди групп риска.

По данным на 01.01.2017 в КИЗах поликлиник Гродно состоял на ДУ с ХВГ и с маркерами вирусов ХВГ (анти-НСV, HBsAg) 3691 человек (табл. 2).

В результате тщательного пересмотра контингентов с хроническими формами HBV- и HCV-инфекций, состоящих на ДУ в ГП Гродно на 01.10.2017, их число уменьшилось до 2952 человек. Однако главной проблемой является то, что на сегодняшний день около 50% пациентов, состоящих на ДУ, не посещают врача-инфекциониста КИЗа в назначенные сроки, а часть из

этой категории лиц вообще игнорируют рекомендации врачей. Отсутствие должного контроля за такими пациентами увеличивает число лиц со стадиями гепатитов, прогрессирующих до цирроза печени, и ухудшает показатели распространения инфекции среди окружающих.

Результатом недостаточного взаимодействия между врачами-инфекционистами ГП, участковыми врачами, администрацией ГП и городских центров гигиены и эпидемиологии стал низкий охват иммунизацией контактных лиц в очагах ХВГ (табл. 3).

Перекладывание ответственности и отсутствие объективного анализа причин заинтересованными сторонами, участвующими в организации профилактики, приводят к неутешительным результатам — показатели заболеваемости в последние годы не снижаются (табл. 4).

Следует обратить внимание на публикацию витебских коллег, которые подчеркивают, что неоправданно часто (более 20%) диагноз «носительства» выставляется при наличии биохимической активности процесса и маркеров ХВГ. В результате поздней постановки на учет пациентов с ХВГ более чем у 10% пациентов в течение 3—8 лет диспансерного наблюдения формируется цирроз, у 57,2% — увеличивается биохимическая активность. Своевременная постановка диагноза ХВГ,

Таблица 2

Диспансеризация пациентов с вирусными гепатитами в поликлиниках Гродно по состоянию на 01.01.2017

ГП	ХВГ С	Носители анти-НСV	ХВГ В	Носители HBsAg	ВСЕГО
1-я	202	200	27	64	493
ГЦ	315	407	66	123	911
3-я	411	372	94	184	1061
4-я	190	61	53	17	321
5-я	147	115	30	19	311
6-я	268	56	69	201	594
ИТОГО	1533	1211	339	608	3691

Таблица 3

Охват лабораторным обследованием и вакцинацией контактных лиц в очагах вирусного гепатита В в КИЗах Гродно на 01.10.2017

КИЗ	Всего очагов	Всего контактных лиц	Обследовано лабораторно, %	Вакцинировано, %
1-я ГП	31	27	95,6	100
ГЦ ГП	52	78	50	38
3-я ГП	76	130	34	28
4-я ГП	35	54	66	31
5-я ГП	18	27	74	36
6-я ГП	45	59	52	25
ВСЕГО	257	375	51	43

Таблица 4

Динамика заболеваемости всех форм вирусного гепатита В в Республике Беларусь (на 100 000 населения) в 1996—2011 гг.

Вариант ВГ В	1996	2000	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ОГ В	16,4	9,3	1,5	1,4	1,2	1,0	0,9	1,3	1,2
ХГ В	8,8*	17,8*	4,8	6,7	8,2	9,8	8,0	8,9	9,8
НВs-антигенемия	63,1	48,3	10,8	9,8	9,8	9,79	4,9	4,9	4,4

Примечание. ОГ В — острый гепатит В; ХГ В — хронический гепатит В; *ХГ В+ХГ С, суммарно (ранее учет парентеральных вирусных гепатитов по этиологии не дифференцировался).

полноценное наблюдение, проведение противовирусной терапии позволят предотвратить формирование цирроза и сократить экономические расходы на дорогостоящее паллиативное лечение пациентов с циррозом, выплаты по инвалидности и предотвратить их смерть [3].

Не менее важным разделом является работа с ВИЧ-инфицированными пациентами. Во всех поликлиниках организована работа с регистром ВИЧ-инфицированных. Налажена четкая взаимосвязь с ответственным врачом консультативно-диспансерного кабинета Гродненской областной клинической больницы. Гродненская область является наиболее «спокойным» регионом в стране по сравнению с другими территориями по распространенности ВИЧ-инфекции, однако число инфицированных увеличивается до сих пор.

Таблица 5

Диспансеризация пациентов с ВИЧ-инфекцией в поликлиниках Гродно по состоянию на 01.01.2017

ГП	Состоят на ДУ	Получают АРВТ	Охват от подлежащих
1-я	13	11	100,0
ГЦ	26	26	100,0
3-я	19	19	100,0
4-я	21	13	92,86
5-я	16	10	100,0
6-я	15	7	87,5
ВСЕГО	110	86	90,5

Во всех ГП ведется раздел «Лекарственный менеджмент», имеются антиретровирусные лекарственные средства, налажен их учет. Остается актуальным вопрос приверженности проводимой антиретровирусной терапии (АРВТ) пациентов с ВИЧ (табл. 5).

Наряду с диспансеризацией пациентов с маркерами ХГ С и ХГ В, ВИЧ-инфекцией в КИЗах ГП ведется наблюдение за инфекционными патологиями, которые не являются проблемными и не имеют статистическую значимость (табл. 6).

На наш взгляд, возникающие между инфекционистами, неврологами и участковыми врачами противоречия по диспансеризации пациентов, перенесших клещевой энцефалит (КЭ), должны решаться следующим образом: перенесших общеинфекционную форму КЭ должны наблюдать инфекционисты, а перенесших менингеальную, энцефалитическую и другие варианты нейроинфекции — неврологи.

В настоящее время существует сложная, нерациональная и мало эффективная методика организации контроля в ГП за лицами, указывающими на факт присасывания клещей. На первом этапе во всех КИЗах ведется прием, учет и обследование лиц, укушенных клещами, о чем имеется документация. Однако дальнейшее наблюдение за пациентами в очагах и диспансерное наблюдение данной группы лиц выполняют участковые врачи

Таблица 6

Диспансеризация пациентов с другими инфекционными заболеваниями в ГП Гродно по состоянию на 01.10.2017

Заболевание	КИЗы												ВСЕГО	
	1-я ГП		ГЦ ГП		3-я ГП		4-я ГП		5-я ГП		6-я ГП		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Лайм-боррелиоз	7	70	22	91,7	18	78,3	32	91,4	10	71,4	10	100	99	85,4
Инфекционный мононуклеоз	3	30	2	8,7	2	8,7	2	5,7	1	7,1	—	—	10	8,6
ОКИ (пищевики)	—	—	—	—	—	—	—	—	2	14,3	—	—	2	1,7
ОВГ	—	—	—	—	3	13	1	2,9	1	7,1	—	—	5	4,3
ИТОГО	10	100	24	100	23	100	35	100	14	100	10	100	116	100

по предоставленной информации врача КИЗа (подается актив).

Значительная часть рабочего времени (20%) врача-инфекциониста по существующему Положению о КИЗах выделена для дополнительных видов деятельности, однако нормативных документов, уточняющих перечень работ данного раздела не существует, как и временно введенных единых для всех правил. На врачей-инфекционистов в ГП возложено обучение медицинского персонала по вопросам ООИ, ВИЧ, ВБИ и других инфекционных заболеваний, подготовка приказов и т. д., что является прерогативой других специалистов, ответственных по своему статусу за данный профилактический раздел работы.

Таким образом, полагаем, что недостаточно эффективная работа КИЗов ГП во всех регионах очевидна. Однако основная причина сложившейся ситуации связана не столько с недостатками в организации работы персонала КИЗа, сколько со значительным снижением уровня инфекционной заболеваемости и частоты обращаемости пациентов в КИЗы, вызванным изменениями в распространении и структуре острых и хронических инфекций на отдельных территориях областей (страны в целом) за последние три десятилетия. Улучшение работы КИЗов поликлиник возможно только в рамках продуманной, экономически выверенной программы реорганизации всей инфекционной службы города, районов и области, причем без дополнительных финансовых расходов на обеспечение ее реализации. Для этого необходимо: разработать современное Положение о КИЗах с определением категорий, относящихся к лечебно-диагностической и организационно-методической работе; пересмотреть потоки обращающихся в поликлинику пациентов с максимальным использованием потенциала КИЗов, включая увеличение времени приема диспансерных пациентов для повышения их комплаентности; определить диспансеризацию и работу в очагах как основной раздел работы врача-инфекциониста; закрепить за врачом-инфекционистом КИЗа проведение ежедневного мониторинга качества

противомикробной и противовирусной терапии в поликлинике (в районных центрах — в центральной районной больнице, назначение резервных этиотропных лекарственных средств проводить только с участием врача-инфекциониста на консилиуме. В перспективе при открытии областного центра инфекционных заболеваний (ОЦИЗ) на базе Гродненской областной инфекционной клинической больницы с круглосуточным режимом работы для проведения консультативной, диагностической, лечебной и профилактической работы среди взрослых и детей города и близлежащих районов и сохранении нынешней организации работы КИЗов решится вопрос о диспансеризации всех пациентов с инфекционной патологией (ХВГ, ВИЧ-инфекция и др.) на базе двух центральных КИЗов города. Должности врачей-инфекционистов и другого персонала упраздненных КИЗов ГП могут быть переведены на базу ОЦИЗ для организации круглосуточного консультативного приема пациентов с любой инфекционной патологией.

Контактная информация:

Кроткова Елена Николаевна — к. м. н, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Гродненского государственного медицинского университета, главный врач Гродненской областной инфекционной клинической больницы. 230030, г. Гродно, бульвар Ленинского Комсомола, 57; сл. тел. +375 152 43-53-03.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. М. Ц.
Сбор и обработка материала: Е. Н. К.
Статистическая обработка данных: Е. Н. К., В. М. Ц.
Написание текста: Е. Н. К., В. М. Ц.
Редактирование: В. М. Ц.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. National Internet-portal of the Republic of Belarus [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.pravo.by>: Decree of the President of the Republic of Belarus 15.12.2016 № 466 «On the approval of the Program of Social and Economic Development of the Republic of Belarus for 2016—2020». Access date: 20.07.2017. (in Russian)
2. Krotkova E. N., Tsyrkunov V. M. Variants of rational use of hospital beds in an infectious hospital in the period of epidemic well-being. *Meditsinskie novosti*. 2017; 4: 36—41. (in Russian)
3. Lyatos I. A., Yupatov Yu. G., Semenov V. M., et al. Efficiency of clinical examination of patients with chronic parenteral viral hepatitis in the Vitebsk region. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2017; 2: 208—16. (in Russian)

Поступила 01.03.18.

¹Н. А. АВХУКОВА, ²М. А. МАЛЫШКО, ³Е. В. КОРСУН**ФИТОТЕРАПИЯ КАК ЭЛЕМЕНТ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**¹Консалтинговая фирма, Минск, Беларусь,²16-я городская клиническая поликлиника, Минск, Беларусь,³Институт восточной медицины Российского университета дружбы народов, Москва, Россия

Предложены меры, которые будут способствовать развитию белорусского рынка медицинских услуг: совершенствование инфраструктуры туристической индустрии, повышение доступности медицинского туризма в регионах, получение сертификатов международной аккредитации медицинскими учреждениями, проведение обширной маркетинговой программы для продвижения белорусских медицинских услуг за рубежом, создание медицинских кластеров. Обосновано, что одной из мер проведения комплексной программы продвижения белорусского сектора медицинских услуг на мировом рынке должно являться развитие в республике сферы фитотерапии.

Ключевые слова: медицинские услуги, рынок услуг, фитотерапия, подготовка кадров, инфраструктура, законодательство.

The article proposed measures to improve the infrastructure of the tourism industry, increasing the availability of medical tourism in the regions, obtaining certificates of international accreditation of the medical institutions, carrying out extensive marketing program for the promotion of Belarusian medical services abroad, establishment of medical clusters. One of the measures of the comprehensive program for promotion of Belarusian sector of medical services in the world market, is development of herbal medicine in the country.

Key words: medical services, market services, herbal medicine, training, infrastructure, legislation.

HEALTHCARE. 2018; 6: 10—14.**HERBAL MEDICINE AS AN ELEMENT OF THE WORLD MARKET OF MEDICAL SERVICES IN THE REPUBLIC OF BELARUS
N. A. Avkhukova, M. A. Malyshko, E. V. Korsun**

Важным фактором развития отечественного рынка медицинских услуг является вовлеченность Республики Беларусь в такой перспективный сегмент мировых экономических отношений, как международная торговля медицинскими услугами. Исходя из анализа современных тенденций, формирующихся на мировом рынке услуг, можно сделать вывод о том, что одним из серьезных направлений развития рынка медицинских услуг в Беларуси может стать медицинский туризм. Опыт стран Азии и Ближнего Востока показывает, что высокие показатели эффективности данного сектора экономики обеспечиваются развитой туристической инфраструктурой, оснащенностью местных клиник современным медицинским оборудованием, а также благодаря стимулированию развития смежных отраслей, связанных с туризмом и биотехнологиями. Беларусь по примеру других стран могла бы использовать имеющийся потенциал в создании рекреационных зон и медицинских центров мирового уровня.

Ниже предложены меры, которые позволят Республике Беларусь стать конкурентоспособным участником мирового рынка медицинских услуг.

Переход на новый этап развития предусматривает в первую очередь **совершенствование инфраструктуры**, а именно: расширение туристической индустрии, повышение доступности медицинского туризма в регионах, получение медицинскими учреждениями сертификатов международной аккредитации, создание медицинских кластеров.

В целом, Беларусь является привлекательной страной для иностранных пациентов, так как имеет высококвалифицированных специалистов, уникальные природные условия и предлагает конкурентные цены на медицинские услуги. Однако отсутствие развитой инфраструктуры сдерживает рост данного сегмента.

Как показывает практика, масштабные проекты реализуются полностью за счет государственного бюджета. Однако для эффективной реализации данных мероприятий только государственного участия будет недостаточно, так как медицинским туристам важнее всего качество оказываемых услуг при умеренной стоимости. В связи с этим необходимо привлекать инвесторов для создания соответствующей инфраструктуры, обеспечить и гарантировать безопасность медицинским туристам, заинтересовывать

высококвалифицированных медицинских специалистов и обслуживающий персонал.

Принимая во внимание опыт стран Азии и Ближнего Востока, стоит заметить, что приток иностранных инвестиций в отрасль влияет на стремительное развитие медицинского сервиса в стране и увеличение числа иностранных пациентов. Создание санаторно-курортных комплексов с участием иностранного капитала (до 50%) будет способствовать повышению конкурентоспособности Беларуси на международном рынке лечебно-оздоровительного туризма, а значит улучшит имидж страны на мировом рынке [1].

Персонифицированный характер предоставления медицинской услуги в рамках международной торговли делает необходимым осуществление коммуникации непосредственно между поставщиком и потребителем медицинской услуги. Чем больше разнятся культуры, тем больше осложнен процесс общения и тем выше транзакционные издержки. Определенную сложность представляет преодоление языкового барьера. С целью привлечения иностранных клиентов в медицинские учреждения или на международные лечебно-оздоровительные курорты, вероятно, стоит **предусмотреть дополнительные меры финансового поощрения для медицинского персонала, владеющего английским языком.**

Для иностранных пациентов важным индикатором соответствия международному уровню сервиса является наличие у клиники соответствующих сертификатов качества. Так, одним из основных инструментов повышения конкурентных преимуществ белорусских медицинских компаний может стать прохождение аккредитации по системе, разработанной Международной ассоциацией Joint Commission International. На данный момент ни одно из медицинских учреждений Республики Беларусь не имеет сертификата данной ассоциации.

В странах Азии и Ближнего Востока медицинский туризм напрямую связан с системой культурно-познавательного туризма. Иностранные пациенты склонны объединять лечение и отдых, а значит срок их пребывания в стране увеличивается, что оказывается выгодным для национальной экономики. В связи с этим необходимо простимулировать модернизацию санаторно-курортных комплексов, рекреационных баз отдыха, гостиничного сек-

тора во всех регионах страны, так как существует спрос на медицинский туризм и в приграничных регионах республики. Создание удобного транспортного сообщения между областями также будет способствовать равномерному развитию медицинского туризма во всех областях страны.

Стимулировать высокую эффективность медицинских услуг в Беларуси можно путем повышения информированности национальных агентов об условиях торговли на мировом рынке медицинских услуг. Поскольку основным критерием выбора Республики Беларусь иностранными гражданами в качестве дестинации для лечения выступает выгодное соотношение «цена — качество», необходимо поддерживать высокий уровень обслуживания в национальных клиниках и оздоровительных центрах [1].

Опираясь на опыт ОАЭ, можно утверждать, что если Беларусь начнет активно сотрудничать с иностранными медицинскими и научно-исследовательскими центрами, то улучшится репутация национальных субъектов, а значит вырастет ее рейтинг на международном рынке медицинских услуг. В качестве направлений сотрудничества между белорусскими и зарубежными учреждениями здравоохранения можно предложить: техническое обеспечение больниц, реализация образовательных программ, проведение совместных исследований, обмен сотрудниками, консультативная поддержка в разных медицинских аспектах и вопросах управления. Кроме того, проведение в республике международных медицинских конференций и масштабных выставок продуктов и услуг для здравоохранения позволит белорусским участникам получить информацию о внешних рынках и деловых партнерах.

Важно понимать, что наиболее интересный и конкурентоспособный продукт на рынке медицинского туризма можно создать только после выявления неудовлетворенного спроса медицинских туристов. В качестве таковых могут выступать: высокие цены на услуги в стране их проживания, потребность в получении реабилитационных процедур в санаториях с уникальными природно-климатическими условиями и др. Следовательно, при создании предложения для иностранных пациентов на белорусском рынке медицинских услуг следует в первую очередь исходить из той потребности,

которая формируется на ключевых внешних рынках [2], а затем уже отталкиваться от тех конкурентных преимуществ, которые имеются в стране для их удовлетворения. При такой ситуации снижается вероятность того, что предоставляемые услуги не будут востребованы на мировом рынке.

Процессы трудовой миграции, которые в большей степени затронули сектор здравоохранения, однозначно негативно сказываются на объеме предложения медицинских услуг в стране. Более того, нехватка медицинского персонала вынуждает работников этой сферы заниматься большим объемом задач. Таким образом, **следует принять меры по улучшению условий труда медицинских сотрудников в Беларуси.** Комплекс этих мер, по примеру Таиланда, может включать:

- повышение заработной платы высшему и среднему медицинскому персоналу;
- оказание финансовой поддержки докторам из периферии;
- предоставление внеочередного права на получение льготных кредитов на строительство или приобретение жилых помещений.

В связи с нехваткой медицинского персонала возрастает риск приоритезации обслуживания иностранных граждан в государственных больницах (ввиду большей рентабельности), в результате повышается риск возникновения ситуации пренебрежения правами национальных пациентов. Поскольку Республика Беларусь находится на начальном этапе интеграции в мировой рынок медицинских услуг, лимитирование экспорта услуг (как это применяется в Израиле) может оказаться нерентабельным и малоэффективным способом. Однако систему правового обеспечения белорусских граждан в области здравоохранения необходимо совершенствовать.

Несмотря на значительную емкость российского рынка, обеспечивающего в настоящее время основную часть потока иностранных посетителей белорусских санаториев и медицинских учреждений, сложившаяся однонаправленность экспорта санаторно-курортных услуг может привести к зависимости от конъюнктуры на аналогичном рынке Российской Федерации. Например, в санаторном секторе численность размещенных лиц — нерезидентов Республики Беларусь стабильно росла до 2014 г., однако в 2015 г. показатель существенно снизился. По оценке ана-

литиков, одной из основных причин стал рост конкуренции со стороны российских рекреационно-оздоровительных курортов.

Для повышения спроса на белорусский лечебно-оздоровительный туристический продукт на рынках развитых стран и стран региона требуется **осуществлять активную рекламно-маркетинговую деятельность.**

Упрощение визовых формальностей в стране позволило наладить приток иностранных туристов, в связи с чем создание маркетинговых программ по продвижению белорусских медицинских услуг на зарубежных рынках на данном этапе считается своевременной мерой по поддержанию и стимулированию спроса со стороны иностранных туристов. Для подготовки и реализации маркетинговой кампании предлагается создание органа, специализирующегося на медицинском туризме (на примере турецкого управления медицинского туризма (Turkish Healthcare Travel Council)). В задачи такого органа будет входить:

- координация медицинских учреждений и санаторно-курортных комплексов, осуществляющих внешнеэкономическую деятельность;
- позиционирование Республики Беларусь на мировом рынке медицинского туризма;
- проведение семинаров, конференций, презентаций в печатных и электронных СМИ за рубежом с подключением к этому процессу дипломатических и консульских учреждений Республики Беларусь.

Использование природных лечебных факторов для профилактики различных заболеваний является одной из актуальных задач медицинского маркетинга региона. Многие страны — участницы мирового рынка обладают уникальным культурным и природным потенциалом, который нередко используется для создания привлекательного имиджа страны, в том числе национального рынка медицинских услуг. Например, в Индии применяются традиционные методы лечения по Аюрведе; в районе Мертвого моря в Израиле концентрируется немалое количество оздоровительных центров для обслуживания как резидентов, так и нерезидентов; многие турецкие отели и медицинские центры могут предложить иностранным туристам процедуры с использованием термальных вод и т. д.

Республика Беларусь обладает богатым природным потенциалом, который также можно

предусмотреть в маркетинговой стратегии белорусского региона. В качестве одной из ключевых (базовых) услуг, которые могут получить иностранные пациенты в Беларуси, авторы статьи предлагают выбрать **фитотерапию** — метод лечения, основанный на использовании лекарственных трав.

Данное направление можно признать конкурентным на основании анализа следующих тенденций. Во-первых, на мировом рынке возрастает спрос на органические (природные) продовольственные продукты (в том числе чай) [3]. За последние 15 лет данный показатель вырос более чем в 5 раз и составил порядка 80 млн долларов США в год. По данным исследования Grand View Research, в течение 2016—2020 гг. рынок органических продуктов питания и напитков будет расти ежегодно в среднем на 15,5%. По прогнозам, общий объем рынка составит около 212 млрд долларов США [4].

Во-вторых, в настоящее время подавляющее большинство санаториев, функционирующих в Республике Беларусь (69 [5] из 75), уже оснащены необходимой материальной базой, то есть 92% участников рынка оздоровительного туризма обращаются к практике фитотерапии. Важно отметить, что в отличие от большинства направлений медицинского туризма, существующих в республике, развитие фитоиндустрии финансируется за счет частного сектора экономики. Другой особенностью фитооздоровления является низкая стоимость валовых расходов ввиду наличия крупной сырьевой базы, а именно развитого природного фактора.

В-третьих, фитооздоровление возможно на комплексной основе, то есть совместно с другими видами лечения, например фитопарасауна, фитованны и т. д. В связи с этим санаторные центры могут диверсифицировать свою деятельность в данной области [3].

Таким образом, оба направления фитотерапии — оздоровление и обучение — выгодно отличают Республику Беларусь на мировой арене как страну с богатым природным потенциалом, способную удовлетворить спрос не только национальных, но и иностранных медицинских туристов. Однако в настоящее время объемы реализации фитотерапевтических услуг в стране не велики.

С учетом приведенных выше тенденций и прогнозов, связанных с повышением спроса на

органические продукты, предлагается применить следующие меры по развитию фитоиндустрии в Республике Беларусь.

1. Поскольку фитотерапия является узкопрофильной областью медицинских знаний, то для повсеместного внедрения фитотерапевтической практики нужно ввести в вузах Республики Беларусь преподавание курса фитотерапии, повысить квалификацию национальных медицинских специалистов в этой сфере [3].

2. Необходимо разработать на микро- и макроуровне маркетинговые программы, ориентированные как на национальных, так и зарубежных потребителей.

3. Фитотуризм является нишевым рынком не только в Беларуси, но и на мировом рынке [4, 5], поэтому эта сфера считается привлекательной для инвестиций, в том числе иностранных. Это будет способствовать дальнейшему развитию отрасли и созданию уникального имиджа Республики Беларусь на мировом рынке медицинских услуг.

Таким образом, повысить степень интеграции Республики Беларусь в мировой рынок медицинских услуг позволит реализация следующих предложений: совершенствование инфраструктуры (туристической индустрии, повышение доступности медицинского туризма в регионах, получение сертификатов международной аккредитации медицинскими учреждениями, создание медицинских кластеров), развитие сотрудничества между белорусскими и иностранными клиниками, улучшение условий труда работников национального рынка здравоохранения, расширение правовой базы в области защиты прав национальных потребителей медицинских услуг, создание национального координирующего органа в области медицинского туризма и проведение комплексной маркетинговой программы продвижения белорусских медицинских услуг на мировом рынке, развитие фитотерапии в республике.

В условиях интенсификации туристических потоков в сектор медицинского туризма, для того чтобы создать положительный имидж страны и продвигать национальных экспортеров медицинских услуг на мировом рынке здравоохранения, необходимо в полной мере использовать человеческий капитал, научно-технический и природный потенциал страны.

Контактная информация:

Авхукова Надежда Андреевна.
Консалтинговая фирма.
220002, г. Минск, ул. Беломорская, 23, оф. 42;
сл. тел. +375 17 234-08-37.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. А. М.
Сбор и обработка материала: Н. А. А.
Написание текста: Н. А. А., М. А. М., Е. В. К.
Редактирование: Е. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Avkhukova N. A. *World market of medical services: tendencies of development and prospects of participation of the Republic of Belarus. Moscow: Russkie; 2017. (in Russian)*

2. Gerasimov P. A. *Current trends in the development of the world market of medical services: diss. Moscow; 2015. (in Russian)*

3. Korsun E. V., Ogrenich N. A., Malyshko M. A., Korsun V. F. *History of phytotherapy in Belarus. Moscow: Inst. fitoterapii; 2016. (in Russian)*

4. Sanatorii.by (2017). Available at: <http://www.sanatorii.by/?cabinet=94&setlang=by> (accessed 10 December 2017).

5. *The market of organic products will grow by 60% by 2020. What place will we take in it? (2016). Available at: https://rodovid.me/organic_eat/rynok-organicheskikh-produktov-vyrastet-na-60.html (accessed 10 December 2017).*

Поступила 30.11.17.

ПОДПИСКА 2018

**Уважаемые читатели
и руководители учреждений здравоохранения!**

Продолжается подписка
на журнал **“Здравоохранение”** на 2-е полугодие 2018 года.

Информируем Вас, что оформить подписку можно не только в отделениях почтовой связи РУП “Белпочта”, но и в киосках торгового республиканского унитарного предприятия “Белсоюзпечать”, а также при помощи платежно-справочных терминалов, через систему “интернет-подписка” (подробности на сайте РУП “Белпочта” www.belpost.by).

Подписаться можно с любого ближайшего подписного месяца как в Республике Беларусь, так и в России, Украине, Казахстане, Литве, Латвии, Молдове, Болгарии.

Подписные индексы:

в Беларуси — 74912 (инд.), 749122 (ведом.)
за рубежом — 74912

Не забудьте своевременно оформить подписку



Т. В. МОХОРТ

ГИПОПАРАТИРЕОЗ: ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гипопаратиреоз (ГПТ) — редкое гетерогенное по этиологии заболевание, развивающееся в результате дефицита паратиреоидного гормона. Клинические проявления заболевания являются следствием гипокальциемии и гиперфосфатемии и сопровождаются, наряду с характерными проявлениями увеличения нервно-мышечной возбудимости и развитием судорожного синдрома, изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы. Рассмотрены критерии диагностики ГПТ и современные рекомендации по лечению, основанные на применении препаратов кальция и активных метаболитов витамина D и направленные на поддержание нормокальциемии и нормокальциурии. Анализируются возможности заместительной терапии препаратами рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, паратиреоидный гормон, гипокальциемия, гиперфосфатемия, препараты витамина D, препараты кальция.

Hypoparathyroidism (HPT) is a rare etiologically heterogeneous disease developing as a result of the parathyroid hormone deficiency. Clinical manifestations of the disease are consequences of hypocalcemia and hyperphosphataemia and are accompanied, along with characteristic manifestations of an increased neuromuscular excitability and the contraction syndrome development, by the gastrointestinal tract, cardiovascular system, central nervous system abnormalities. The criteria for HPT diagnosing and current treatment recommendations based on calcium and active metabolites of vitamin D supplementation and aimed at maintaining the normal calcemia and normal calciuria are considered. The hormone replacement therapy possibilities using preparations of the recombinant human parathyroid hormone are analyzed.

Key words: hypoparathyroidism, parathyroid hormone, hypocalcemia, hyperphosphataemia, vitamin D preparations, calcium preparations.

HEALTHCARE. 2018; 6: 15—23.

HYPOPARATHYROIDISM: ETIOLOGY, DIAGNOSTICS, TREATMENT

T. V. Mokhort

Гипопаратиреоз (ГПТ) — гетерогенный синдром, обусловленный нарушением синтеза, секреции паращитовидными железами (ПЩЖ) паратгормона (ПТГ) или его периферического действия и проявляющийся гипокальциемией и гиперфосфатемией. Основной симптомокомплекс, характеризующий эту патологию, — тетания. Данный термин ввел в 1852 г. Л. Корвизар при проведении операций по удалению зоба. В 1906 г. Я. Эрдгейм описал связь тетании с удалением ПЩЖ. Через 2 года Э. Макколлум обнаружил, что после удаления ПЩЖ снижается уровень кальция в крови. В 1925 г. Дж. Коллип установил, что введение экстракта ткани ПЩЖ нормализует гипокальциемию после паратиреоидэктомии. В 1959 г. Г. Аурбах выделил и очистил ПТГ из ткани ПЩЖ, однако до описания Бревером и соавт. его структуры и функции прошло еще 50 лет.

Современные представления о регуляции фосфорно-кальциевого обмена определяют до-

минирующую роль ПТГ, который представляет собой одноцепочечный полипептид с молекулярной массой около 9500 Да, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Действие ПТГ реализуется в повышении концентрации ионов кальция и снижении концентрации фосфатов в плазме крови. Регуляция секреции ПТГ осуществляется посредством воздействия ионов кальция на G-белок кальцийчувствительного рецептора (CaSR), расположенного на клеточной мембране паратиреоцитов, поэтому гипокальциемия сопровождается активацией секреции ПТГ, а гиперкальциемия — угнетением. Действие ПТГ реализуется путем воздействия на органы-мишени (в первую очередь почки и костная ткань) через специфические рецепторы ПТГ с последующей активацией каскада метаболических событий с активацией аденилатциклазы.

Второй по значимости регулятор фосфорно-кальциевого обмена — витамин D, или D-гормон

кальцитриол, который в клетках кишечника индуцирует синтез Ca^{2+} -переносящих белков, обеспечивающих всасывание ионов кальция и фосфатов из полости кишечника в эпителиальную клетку кишечника и далее транспорт из клетки в кровь против концентрационного градиента на мембранах кишечника. В почках кальцитриол стимулирует реабсорбцию ионов кальция и фосфатов. При низкой концентрации ионов кальция он способствует мобилизации кальция из костной ткани.

Третий гормон, регулирующий гомеостаз кальция, — кальцитонин, состоящий из 32 аминокислотных остатков и секретирующийся парафолликулярными клетками щитовидной железы и С-клетками ПЩЖ. Секреция кальцитонина — антагониста ПТГ возрастает при гиперкальциемии и снижается при гипокальциемии. Кальцитонин ингибирует высвобождение Ca^{2+} из кости, снижая активность остеокластов, подавляет канальцевую реабсорбцию ионов кальция в почках, стимулируя тем самым кальциурию.

Считается, что ГПТ регистрируется у 0,2—0,3% (2—3:1000) населения, но в связи с наличием олигосимптомных форм истинная заболеваемость не известна [4]. В недавнем систематическом исследовании, проведенном в Дании, в котором участвовало более 2000 пациентов, установлено, что ГПТ диагностировали приблизительно у 24/100 000 жителей и лишь у очень немногих из них (2/100 000) был ГПТ нехирургической этиологии. Распространенность перманентной формы ГПТ после тиреоидэктомии составляет 0,3—6,3% случаев, а транзиторной — от 5 до 22% случаев [14]. По усредненным данным мировой статистики, у 2—10% пациентов после проведенной тиреоидэктомии развивается хронический ГПТ.

Ниже приведены **основные этиологические факторы ГПТ:**

- заболевания, обусловленные нарушением развития ПЩЖ: синдром Ди Джорджи; X-связанный ГПТ; изолированный аутосомный ГПТ; синдром Кенни — Каффи; ГПТ, ассоциированный с сенсорной тугоухостью и синдромом почечной дисплазии;

- деструктивные изменения ПЩЖ: удаление или травматизация ПЩЖ при хирургическом вмешательстве на щитовидной железе или других органах шеи — послеоперационный ГПТ; лучевые воздействия; инфильтративные забо-

левания и метастазы в ПЩЖ или шею; кровоизлияния в ПЩЖ при травмах шеи; аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа (синдром MEDAC — Multiple Endocrine Deficiency, Autoimmune, Candidiasis), характеризующийся кандидозом слизистых оболочек и кожи, сахарным диабетом 1-го типа, ГПТ и надпочечниковой недостаточностью, или синдром Шмидта (аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа, включающий недостаточность коры надпочечников, аутоиммунный тиреоидит, ГПТ, гипогонадизм, возможен сахарный диабет 1-го типа);

- снижение функции ПЩЖ: аутосомно-доминантный синдром гипокальциемии — гиперкальциурии; мутации гена ПТГ; антителообразование к CaSR;

- другие причины ГПТ: митохондриальные заболевания; ожоги;

- резистентность к ПТГ: псевдогипопаратиреоз (синдром Олбрайта); преходящий гипопаратиреоз новорожденных; гипомagneзиемия (мальабсорбция, рвота и диарея, стеаторея, сахарный диабет, острый панкреатит, алкоголизм).

В качестве основных **генетических причин ГПТ** выделяют:

- изолированный ГПТ, связанный с мутациями: GCM2 (фактор отсутствия глиальных клеток-2); ПТГ; CaSR; GNA11 (G-alpha-11);

- синдром ГПТ в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа, связанный с мутацией или делецией гена AIRE (аутоиммунный регулятор эндокринной функции): синдром Ди Джорджи — хромосома 22q; синдром Sanjad — Sakati / Кенни — Каффи 1-го типа; ТВСЕ (тубулин-специфический шаперон E); синдром Кенни — Каффи 2-го типа; FAM111A (семья с последовательностью сходства 111, член семьи A); митохондриальная ДНК.

Возможно развитие гипокальциемии ятрогенной природы вследствие введения фосфатов; ЭДТА; митрамицина, актиномицина, неомицина; применения тиазидных диуретиков; длительного приема фенобарбитала; слабительных; массивной инфузии цитратной крови; при передозировке кальцитонина, бисфосфонатов. Кроме того, сниженная продукция ПТГ наблюдается при различных токсических состояниях и отравлениях солями тяжелых металлов, стрихнином, оксидом углерода.

Самый частый вариант ГПТ, встречающийся у взрослых, — послеоперационный. Снижение

функции ПЩЖ развивается у 30—60% пациентов, подвергшихся оперативному лечению на щитовидной железе, которое может стать необратимым у 16% лиц с оставшимися 1 или 2 ПЩЖ, у 6% лиц с наличием 3 ПЩЖ и у 2,0—2,5% лиц, если остались все 4 ПЩЖ.

В зависимости от состояния функции ПЩЖ после оперативного вмешательства ГПТ классифицируют как:

- переходный — возникает в 60—70% случаев, нормальная функция ПЩЖ восстанавливается в течение 4—6 нед;
- транзиторный — нормальная функция ПЩЖ восстанавливается в течение 6 мес;
- хронический — функция ПЩЖ не восстанавливается и требует пожизненной терапии.

Патогенез ГПТ обусловлен дефицитом ПТГ, вызывающим гипокальциемию и гиперфосфатемию вследствие снижения фосфатурического действия ПТГ на почки. Гипокальциемия обусловлена снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением мобилизации его из костей и недостаточной реабсорбцией кальция в почечных канальцах с одновременным уменьшением синтеза активного метаболита витамина D. Создание отрицательного кальциевого баланса и избытка фосфора в организме ведет к повышению нервно-мышечной возбудимости, что обуславливает повышенную судорожную активность.

Судорожные проявления и развернутая картина ГПТ развиваются при снижении кальция в крови до 1,9—2,0 ммоль/л. Перед приступом возникают ауры. Тетанический приступ проявляется парестезиями и фибриллярными подергиваниями, переходящими в болезненные тонические спонтанные судороги в симметричных группах мышц, чаще верхних конечностей. При

распространении судорог на лицо возникает «рыбий рот» (спазм мышц вокруг рта), «сардоническая улыбка», тризм. Спазмы гладкой мускулатуры проявляются дисфагией, рвотой, поносом, запором, ларинго- и бронхоспазмом. Судороги сопровождаются интенсивными болями, длятся от нескольких минут до нескольких часов. В качестве триггеров гипопаратиреоидного криза могут выступать физические нагрузки, жара и повышенная влажность, стрессовые ситуации, нарушение всасывания кальция в кишечнике (диарея, запор), изменение лечения, любые заболевания, сопровождающиеся рвотой, поносом или нарушением аппетита, менструации.

При снижении уровня кальция в сыворотке крови до 2,0—2,2 ммоль/л гипокальциемия может протекать бессимптомно. Вне приступов тетании ГПТ проявляется ощущением похолодания или жары, потливостью, стойким дермографизмом, головокружением, обмороками, нарушениями зрительной аккомодации, мигренью, звоном в ушах, дискомфортом в области сердца с картиной стенокардии и нарушениями ритма; нарушается рост волос, ногтей; кожа становится сухой, атрофичной и рано стареет; появляется кариес и расшатывание зубов, дефекты эмали, у детей нарушается формирование зубов, наблюдаются конъюнктивиты, кератиты, двусторонние катаракты, кальцификаты в различных органах и в подкожной клетчатке.

Клинические проявления ГПТ со стороны соответствующих органов и систем представлены в табл. 1.

Характерным проявлением длительно протекающего ГПТ является формирование внескелетных кальцификатов, проявляющихся чаще всего в форме нефрокальциноза,

Таблица 1

Клинические проявления ГПТ

Система, орган	Проявления
Опорно-двигательная	Онемение, подергивание, спазмы, судороги, карпопедальный спазм, симптомы Хвостека, Труссо
Дыхательная	Ларингоспазм, бронхоспазм
Желудочно-кишечный тракт	Дисфагия, диарея или запоры, рвота, боль в животе
Сердечно-сосудистая	Удлинение интервала Q — T, неспецифические изменения T-зубца, брадикардия или аритмия, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность
Почки	Нефрокальциноз и прогрессирование хронической болезни почек
Центральная нервная	Депрессия, раздражительность, снижение памяти, бессонница, спутанность сознания, припадки
Вегетативная нервная	Жар, озноб, парестезии, стойкий дермографизм, нарушение аккомодации, коронароспазм
Зрение	Нарушение аккомодации и зрения (ленсопатии — катаракты)

ленсопатий или кальцификации базальных ганглиев и других подкорковых структур головного мозга (таламуса и мозжечка). Патогенез формирования кальцификатов при ГПТ окончательно не определен. Известно, что при ГПТ концентрация кальция и фосфора в спинномозговой жидкости остается неизменной, кальцификаты выявляются у пациентов, получающих адекватное лечение [10, 21, 23]. Риск внескелетной кальцификации увеличивается при ГПТ в связи с высоким уровнем фосфатов в сыворотке крови и ростом кальций-фосфорного продукта. Обсуждается роль рецепторов ПТГ (PTH2R) в формировании кальцификатов в головном мозге [9]. Изредка отмечаются эктопические кальцификаты в хрящевой ткани, коже, сосудах [5].

Характерными электрокардиографическими признаками гипокальциемии являются удлинение интервала Q — T, изменение зубца T, желудочковые нарушения ритма, которые могут быть единственными проявлениями сердечно-сосудистой патологии. При ГПТ возникает гипокальциемическая кардиомиопатия, которая в большинстве случаев сопровождается расширением камер сердца и снижением фракции выброса различной степени выраженности, а также развитием клинических проявлений сердечной недостаточности [7, 15]. Кроме того, при ГПТ отмечается увеличение толщины комплекса «интима — медиа» в сонных, почечных артериях и аорте. Опубликованы данные о повышении уровня коронарного кальция, однако убедительных доказательств того, что на этот процесс прямо влияет ГПТ, а не прием препаратов кальция и витамина D, не получено [2].

Длительное течение ГПТ снижает качество жизни, сопровождается общей и мышечной слабостью, беспокойством и склонностью к депрессиям, повышает риск госпитализаций вследствие депрессий и аффективных расстройств, увеличивает частоту почечной патологии, инфекций [3, 22].

Диагноз «манифестный ГПТ» не представляет трудностей, его выставляют на основании данных анамнеза (предшествующие операции на щитовидной или ПЩЖ, облучение головы и шеи, инфекционные воздействия), наличия судорожных приступов, купирующихся введением препаратов кальция, характерной клинической картины, а также результатов лабораторной диагностики. Лабораторными показателями, под-

тверждающими диагноз ГПТ, являются: снижение уровня интактного ПТГ в сыворотке крови; гипокальциемия; гиперфосфатемия; гипомagnesия; гиперкальциурия; гипофосфатурия; гипермагнурия. Уровень 25-гидроксивитамина D — необходимый диагностический тест, поскольку гиповитаминоз D может быть причиной гипокальциемии. В то же время уровень 25-гидроксивитамина D не учитывается при установлении диагноза ГПТ.

Основным подтверждением диагноза ГПТ служит выявление низкого уровня ПТГ при наличии гипокальциемии. В случае первичного установления диагноза у пациентов с невыраженной симптоматикой наиболее распространенным тестом является определение уровня общего кальция в сыворотке крови не менее 2—3 раз с перерывом между исследованиями в 2 нед. Для исключения ложноотрицательных или ложноположительных результатов кальциемии при изменении концентрации плазменных белков требуется корректировка кальция на уровень альбумина крови. Для расчета скорректированного кальция используют формулу

$$\text{Общий кальций плазмы (ммоль/л)} = \text{измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л)} + 0,02 (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)}).$$

При получении сомнительных результатов можно определить уровень ионизированной фракции кальция в сыворотке крови (норма 1,03—1,29 ммоль/л).

При оценке результатов тестирования ПТГ следует иметь в виду, что гипокальциемия может приводить к компенсаторному повышению секреции ПТГ и маскировать истинный ГПТ. Для уточнения диагноза в таких случаях требуется клиничко-лабораторный мониторинг. Кроме того, рекомендуют проведение расчета скорости клубочковой фильтрации и оценку суточной экскреции кальция с мочой. В случае выявления ГПТ неуточненной этиологии проводят генетическое тестирование [6].

До последнего времени это единственная гипофункция эндокринной железы, которая не лечится заместительной гормональной терапией.

Основная цель терапии хронического ГПТ и гипокальциемии — устранение клинической симптоматики и поддержание концентрации общего кальция в сыворотке крови в пределах 2,1—2,4 ммоль/л. В настоящее время лечение

ГПТ осуществляется в соответствии с последними рекомендациями Европейского общества эндокринологов [6]. Согласно данным рекомендациям лечение проводят всем пациентам с хроническим ГПТ с симптомами гипокальциемии и уровнем общего кальция в сыворотке крови (с перерасчетом на альбумин) менее 2,0 ммоль/л или уровнем ионизированного кальция (Ca^{2+}) менее 1,0 ммоль/л. Возможно лечение пациентов с бессимптомным хроническим ГПТ и уровнем общего кальция в сыворотке крови между 2,0 ммоль/л и нижним пределом нормального диапазона при улучшении их самочувствия.

Препараты кальция при ГПТ используют в дозе 800—2000 мг с титрованием ее в случае недостижения компенсации за счет использования диетического кальция в составе продуктов питания. В желудке нерастворимые соли кальция частично растворяются желудочным соком, затем подвергаются действию желчных кислот, переводящих его в усвояемую форму. При назначении карбоната кальция нужно учесть, что его не применяют вместе с левотироксином натрия, также для его всасывания нужна кислая среда, поэтому его принимают при каждом приеме пищи. Кальция цитрат рекомендуют в случае наличия у пациента ахлоргидрии или использования ингибиторов протонной помпы, а у пациентов, которые предпочитают принимать препараты кальция, — вне приема пищи. Оптимальными дозами называют 1000—1500 мг/сут, так как высокие дозы нарушают всасывание кальция, повышают риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и, как известно из исследований по остеопорозу, могут повышать риск сердечно-сосудистой патологии. У пациентов с гиперкальциемией мы предлагаем снижать потребление кальция, назначать диету с ограничением натрия и лечение тиазидными диуретиками (гидрохлортиазид 50 мг 2 раза в сутки). Пациентам с мочекаменной болезнью рекомендовано оценить все риски, связанные с их наличием, и действовать согласно соответствующим международным стандартам. У пациентов с гиперфосфатемией и/или повышением кальций-фосфорного продукта (целевые уровни менее 4,4 ммоль/л), предлагают диетические меры и/или коррекцию лечения с использованием кальция и аналогов витамина D.

При лечении ГПТ необходимо учитывать, что некоторые лекарственные средства и состояния организма могут нарушать кальциевый баланс. Потенциальные механизмы действия и побочные эффекты приведены в табл. 2 [6].

Вторым обязательным компонентом терапии ГПТ является терапия витамином D в суточной дозе 400—800 МЕ или, что предпочтительнее, аналогами витамина D.

Для понимания эффективности различных препаратов витамина D следует знать, что к группе витамина D относится шесть стероидов: D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 и D_6 . Для человека наибольшее значение имеют витамины D_2 (эргокальциферол) и D_3 (холекальциферол). Эргокальциферол поступает в организм с пищей, всасывается в тонком кишечнике, обязательно в присутствии желчи, далее включается в состав хиломикронов и транспортируется лимфатической системой в венозный кровоток, проходя затем аналогичные с холекальциферолом этапы метаболизма. Для его нормального всасывания необходимо присутствие в пище достаточного количества жира и нормальное функционирование печени без нарушений секреции желчи. Холекальциферол образуется в эпидермисе кожи из 7-дегидрохолестерола в результате ферментативной реакции фотолиза, зависящей от ультрафиолетового света, с длиной волны 290—315 нм. Активность образования холекальциферола зависит от интенсивности облучения, степени пигментации кожи и возраста. Пути образования активных форм витамина D_3 в организме представлены на рис. 1.

Реализация биологических эффектов витамина D возможна только после метаболического преобразования в печени до 25-гидроксивитамина D ($25(\text{OH})\text{D}$, или кальцидиола) и в почках до 1,25-дигидроксивитамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, или кальцитриола), который является конечным и самым активным метаболитом витамина D, а по специфике своего действия приравнивается к гормонам (D-гормон). Очевидно, что функциональное состояние почек имеет принципиальное значение для метаболизма и экзогенных препаратов витамина D, что определяет обоснованность преимущественного использования кальцидиола или кальцитриола.

В случае если активированные аналоги витамина D не доступны, рекомендуют начинать лечение с кальциферола или холекальциферола с титрацией дозы для обеспечения

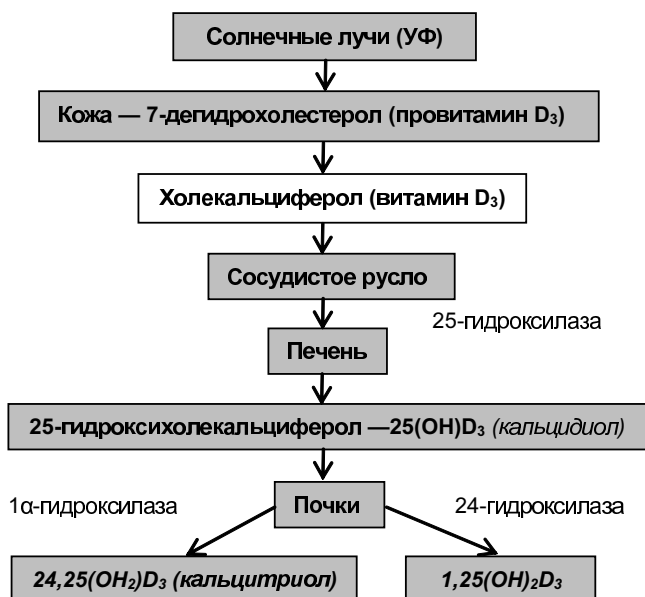


Рис. 1. Пути образования активных форм витамина D₃ в организме

нижненормального уровня кальция в сыворотке крови и отсутствия симптоматики гипокальциемии. В табл. 3 приведены препараты витамина D, используемые в лечении ГПТ с указанием времени начала и длительности их действия, что позволяет понять «отсроченность» их эффекта и обоснованность использования препаратов кальция для купирования тетанических приступов.

При наличии гипомагниемии, которая усугубляет недостаточность ПТГ, рекомендуется рассмотреть меры по увеличению уровня магния в сыворотке крови (использование солей магния или амилорида — калийсберегающего диуретика). Среднесуточная доза магния 300—900 мг/сут.

В настоящее время появилась возможность использования синтетических аналогов ПТГ (1—34 и 1—84), однако эксперты не рекомен-

Таблица 2

Потенциальное влияние лекарственных средств и различных состояний организма на баланс кальция

Лекарственный препарат, состояние организма	Механизм действия	Возможные побочные эффекты при ГПТ	Действие
Петлевые диуретики	Повышает потерю кальция с мочой	Гиперкальциурия и снижение кальция в сыворотке крови	При возможности отменить
Тиазидные диуретики	Снижают потерю кальция с мочой	Повышение кальция в сыворотке крови	Могут быть использованы в лечении ГПТ
Синтетические глюкокортикоиды	Снижают абсорбцию кальция в кишечнике и повышают потери кальция с мочой	Гипокальциемия	При возможности отменить
Антирезорбтивные	Снижают скорость «костного оборота»	Гипокальциемия	Редко используются при ГПТ, при низком и очень низком костном обороте
Ингибиторы протонной помпы	Могут вызывать гипомагниемия	Снижение уровня кальция и появление симптомов, схожих с гипокальциемией	При возможности отменить и использовать препараты магния
Химиотерапевтические (цисплатин, 5-фторурацил, лейковорин)	Могут вызывать гипомагниемия	Снижение уровня кальция и появление симптомов, схожих с гипокальциемией	При необходимости добавить препараты магния
Сердечные гликозиды (дигоксин)	Гиперкальциемия может предрасполагать к токсичности дигоксина	Аритмии	При возможности отменить под контролем кардиолога
Диарея и гастроинтестинальные расстройства	Могут снижать абсорбцию кальция и витамина D	Гипокальциемия	Регулярно мониторировать уровень кальция в сыворотке крови и корректировать дозу
Изменения кислотно-щелочного состояния	Аффинность кальция к связыванию белков при повышении pH — только свободные фракции	Коррекция метаболического ацидоза может вызвать гипокальциемия	
Иммобилизация	Повышает костную резорбцию. У здоровых лиц уровни ПТГ и 25-гидроксивитамина D супрессированы	Гипокальциемия	

Таблица 3

Препараты витамина D, используемые в лечении ГПТ

Препарат	Средняя доза	Время начала действия, сут	Длительность действия, сут
Кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)	0,25—2,00 мкг 1—2 раза в сутки	1—2	2—3
Альфакальцидол ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$)	0,5—4,0 мкг 1 раз в сутки	1—2	5—7
Дигидротахистерол	0,3—1,0 мг/сут	4—7	7—21
Витамин D ₂ (эргокальциферол) или витамин D ₃ (холекальциферол)	25 000—200 000 МЕ/сут	10—14	14—75

дуют эти препараты в рутинной практике в связи с нестабильной эффективностью [8, 16]. В то же время не исключается назначение синтетического аналога ПТГ по индивидуальным показаниям в случае тяжелых, рефрактерных к традиционной терапии форм заболевания. Эффект препаратов проявляется в более быстром достижении нормокальциемии при использовании меньшей суточной дозы препаратов кальция и витамина D, уменьшении кальциурии и увеличении биохимических маркеров костного метаболизма [18].

В качестве альтернативной методики лечения тяжелых и рефрактерных форм ГПТ изучается потенциал трансплантационных методов. В Республике Беларусь В. Я. Хрыщанович разработал методику лечения послеоперационного ГПТ, основанную на внутриартериальной аллотрансплантации макроинкапсулированных паратироцитов, и метод эндоваскулярной трансплантации суспензии аллогенных паратироцитов в селезеночную артерию, которые на ограниченном клиническом материале продемонстрировали свою эффективность [1]. Разработанные авторские методики существенно улучшили качество жизни пациентов, а сроки выживания трансплантата увеличились в 4 раза по сравнению с данными мировой литературы.

Ниже приведены целевые уровни лабораторных показателей при лечении ГПТ:

- 25-гидроксивитамина D — 75—125 нмоль/л (30—50 нг/мл);
- общий кальций с перерасчетом на альбумин — 2,1—2,3 ммоль/л;
- ионизированный кальций — 1,10—1,25 ммоль/л;
- кальций-фосфорный продукт — менее 4,4 ммол/л;
- Ca-PO₄-продукт рассчитывают как произведение общего кальция и фосфатов крови.

Мониторинг уровней кальция, фосфора и креатинина в сыворотке крови необходимо

проводить ежемесячно до установления эффективной терапевтической дозы лекарственных средств. После достижения компенсации клинических и лабораторных проявлений заболевания рекомендуют осуществлять контроль уровней кальция, фосфора, креатинина, магния и 25-гидроксивитамина D, кальциурию 1—2 раза в год. Ежегодно следует проводить осмотр у офтальмолога для исключения катаракты, обследование с визуализацией почек для уточнения наличия мочекаменной болезни. Не рекомендуют регулярное выполнение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Отсутствуют четкие рекомендации по показаниям к компьютерной томографии головного мозга, однако при развитии неврологической симптоматики (головная боль, утомляемость, дизартрия, когнитивные нарушения, судороги при нормокальциемии) и у пациентов с сохраняющейся гиперфосфатемией это исследование проводится [20].

На рис. 2. приведен алгоритм действий при мониторинге ГПТ, предложенный Европейским обществом эндокринологов [6].

Поскольку послеоперационный ГПТ является самой распространенной причиной заболевания, следует понимать, что исходный уровень обеспеченности витамином D перед проведением хирургического вмешательства на щитовидной железе имеет важное прогностическое значение для предупреждения симптоматической гипокальциемии в послеоперационном периоде. Последние рекомендации Американской тиреологической ассоциации по лечению тиреотоксикоза и других форм гипертиреоза включают в качестве обязательного предоперационного теста определение 25(OH)D с коррекцией уровня при выявлении гиповитаминоза [17].

Отдельно следует остановиться на особенностях течения и лечения ГПТ при беременности и в период лактации. В период беременности



Рис. 2. Алгоритм мониторинга при ведении пациента с ГПТ

изменяется метаболизм кальция, так как он необходим для минерализации скелета плода, поступления кальция в грудное молоко для поддержания послеродового формирования скелета и благополучного развития новорожденного. Проблемы решаются путем интенсивной плацентарной продукции кальцитриола, который стимулирует всасывание кальция и фосфатов в кишечнике во время беременности, что приводит к повышению экскреции кальция с мочой и низкой, вплоть до подавленной, эндогенной секреции ПТГ. В этот период во многих тканях увеличивается синтез ПТГ-связанного белка (PTHrP), который увеличивает резорбцию костной ткани и реабсорбцию кальция в почках, что совместно обеспечивает поступление кальция в молоко и оказывает влияние на почки, способствуя снижению кальциурии в период лактации. В связи с изменением уровней PTHrP и кальцитриола во время беременности и лактации уровень эндогенного ПТГ супрессирован. Хотя ПТГ играет незначительную роль в регуляции гомеостаза кальция во время беременности и в период лактации у здоровых женщин, у пациенток с ГПТ, у которых уровень кальция в сыворотке крови поддерживается дополнительным приемом препаратов кальция и витамина D, появляется значительный риск возникновения как гиперкальциемии, так и гипокальциемии в период беременности и кормления грудью.

Гипокальциемия во время беременности может вызвать выкидыш, мертворождение,

преждевременные роды и смерть новорожденных. Она может влиять на развитие скелета новорожденного с возникновением у него компенсаторного гиперпаратиреоза с деформациями скелета, переломами, гиперплазией ПЩЖ и респираторным дистресс-синдромом, артериальной гипотонией. Результатом лечения матери без соответствующего мониторинга может быть гиперкальциемия, вследствие которой подавляется развитие ПЩЖ у плода, что вызывает в дальнейшем гипокальциемию новорожденных [11—13, 19].

Современные рекомендации по ведению ГПТ при беременности и лактации включают:

- лечение активированными аналогами витамина D и препаратами кальция по той же схеме, как и у небеременных пациенток;
- регулярное тестирование содержания ионизированного кальция в сыворотке крови (1 раз в 2 или 3 нед), поддержание уровня кальция на нижних пределах нормы (возможно использование уровня кальция с перерасчетом на альбумин);
- информирование педиатра или неонатолога о ГПТ у матери для подготовки к оказанию неотложной помощи младенцу во время родов [6].

Для достижения оптимального результата лечения ГПТ необходимы не только знания о принципах терапии и мониторинга, но и понимание особенностей развития заболевания у каждого отдельного пациента. В большинстве случаев ГПТ развивается после хирургическо-

го вмешательства на щитовидной железе, при развитии его по другим причинам следует учитывать потенциальные особенности заболевания.

Контактная информация:

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;
сл. тел. +375 17 331-29-67.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Khryshchanovich V. Ya. *Surgical treatment of postoperative hypoparathyroidism by parathyrocyte allotransplantation: diss. Minsk; 2015: 45. (in Russian)*
2. Agarwal P., Prakash M., Singhal M., et al. *To assess vascular calcification in the patients of hypoparathyroidism using multidetector computed tomography scan. Indian J. Endocrinol. Metab. 2015; 19(6): 785—90.*
3. Arlt W., Fremerey C., Callies F., et al. *Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. Eur. J. Endocrinol. 2002; 146: 215—22.*
4. Astor M. C., Loves K., Debowska A., et al. *Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. JCEM. 2016; 101(8): 3045—53.*
5. Bilezikian J. P., Khan A., Potts J. T. jr., et al. *Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J. Bone Miner. Res. 2011; 26(10): 2317—37.*
6. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., et al. *European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur. J. Endocrinol. 2015; 173(2): 1—20.*
7. Chraibi S., Drighl A., Nafidi S., et al. *Hypocalcemic dilated cardiomyopathy: rare cause of heart failure. Ann. Med. Intern. 2001; 152(7): 483—5.*
8. Clarke B. L., Vokes T. J., Bilezikian J. P., et al. *Effects of parathyroid hormone rhPTH(1—84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. Endocrine. 2017; 55(1): 273—82.*
9. Fujita T. *Mechanism of intracerebral calcification in hypoparathyroidism. Clin. Calcium. 2004; 14(6): 55—7.*
10. Kamath S. D., Rao B. S. *Delayed post-surgical hypoparathyroidism: the forgotten chameleon! J. Clin. Diagn. Res. 2017; 11(2): OD07—9.*
11. Kovacs C. S. *Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia. 2005; 10(2): 105—8.*
12. Krysiak R., Kobielski-Gembala I., Okopien B. *Hypoparathyroidism in pregnancy. Gynecol. Endocrinol. 2011; 27(8): 529—32.*
13. Mestman J. H. *Parathyroid disorders of pregnancy. Semin. Perinatol. 1998; 22(6): 485—96.*
14. Miccoli P., Michele N. M., Miccoli M. *Incidence of morbidity following thyroid surgery: Acceptable Morbidity Rates. In: Thyroid Surgery: Preventing and Managing Complications. UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2012: 6—7.*
15. Ozerkan F., Gungor H., Zoghi M., et al. *Cardiac failure secondary to idiopathic hypoparathyroidism: a case report. Turk. Kardiyol. Dern. Ars. 2009; 37(1): 53—6.*
16. Rejnmark L., Underbjerg L., Sikjaer T. *Hypoparathyroidism: replacement therapy with parathyroid hormone. Endocrinol. Metab. (Seoul). 2015; 30(4): 436—42.*
17. Ross D. S., Burch H. B., Cooper D. S., et al. *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016; 26(10): 1343—421.*
18. Rubin M. R., Sliney J. jr., McMahon D. J., et al. *Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. Osteoporos. Int. 2010; 21(11): 1927—34.*
19. Sato K. *Hypercalcemia during pregnancy, puerperium, and lactation: review and a case report of hypercalcemic crisis after delivery due to excessive production of PTH-related protein (PTHrP) without malignancy (humoral hypercalcemia of pregnancy). Endocr. J. 2008; 55(6): 959—66.*
20. Stack B. C. jr., Bimston D. N., Bodenner D. L., et al. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Postoperative Hypoparathyroidism — Definitions and Management. Endocr. Pract. 2015; 21(6): 674—85.*
21. Sztrihla L., Punnose J., Prais V., et al. *Idiopathic hypoparathyroidism with basal ganglia calcification, epilepsy and interictal focal hypoperfusion. J. Child. Neurol. 1998; 13: 189—92.*
22. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. *Postsurgical hypoparathyroidism — risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. J. Bone Miner. Res. 2014; 29: 2504—10.*
23. Wijaya I. *Chronic hypoparathyroidism due to partial thyroidectomy with intracranial calcification. Acta Med. Indones. 2016; 48(1): 68—9.*

Поступила 01.03.18.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования, Минск, Беларусь

Описаны группы антикоагулянтов и их практическое использование. Рассмотрен вопрос периоперационного консультирования пациентов. Обсуждены алгоритмы лечения кровотечения при приеме антикоагулянтов. Даны рекомендации по применению ингибиторов антикоагулянтов, одобренные врачебными обществами США и Европы.

Ключевые слова: гепарин, фондапаринукс, варфарин, дабигатран, ривароксабан, андексанет-альфа, идаруцизумаб, цирапарантаг.

Groups of anticoagulants and their practical use are described in the article. The aspect of patients' perioperational consultations is considered. Bleeding treatment algorithms during anticoagulants administration are discussed. The recommendations on anticoagulants inhibitors application approved by the USA and European medical societies are considered.

Key words: heparin, fondaparinux, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, andexanet alfa, idarucizumab, ciraparantag.

HEALTHCARE. 2018; 6: 24—35.

ANTICOAGULANTS USE AND THEIR THERAPEUTIC INHIBITION

S. A. Kazakov

Необходимость совершенствования системы оказания медицинской помощи связана с появлением большого количества высокотехнологических методов лечения. При этом с каждым годом увеличивается число пациентов, использующих лекарственные средства группы антикоагулянтов, которые модулируют функцию свертывающей системы крови. С другой стороны, подчас возникает ситуация, когда требуется осуществить ингибирование эффектов антикоагулянтов.

Свойства антикоагулянтов и их эффективность. В современной клинической практике широко применяется гепарин и родственные ему по химической структуре соединения, а также антагонисты витамина К₁ (варфарин и другие препараты), ингибитор фактора IIa (дабигатран) и ингибиторы фактора Ха (ривароксабан и другие препараты). Такая группа лекарственных средств, как биоинженерные гепарины, достаточно исследована, но все еще мало используется в медицине [1]. Кроме того, получены субстанции, обладающие ингибирующим влиянием на фактор IXa, а также на XII и XI, что определяет их перспективное терапевтическое использование [2, 3]. В статье рассматриваются препараты, которые широко применяются в отечественной клинической практике.

Нефракционированный гепарин (молекулярный вес (МВ) 15—19 кДа), низкомолекулярные гепарины (МВ 4—5 кДа), ультранизкомолекулярные гепарины (МВ 1,5—3,5 кДа) участвуют в процессах ингибирования коагуляции (посредством взаимоотношения с тромбином (IIa), факторами IXa и Ха, антитромбином, ингибитором протеина С), а также в регуляции процессов ангиогенеза и воспаления, передаче биологических сигналов факторов роста и противовирусных эффектах, исследованных на вирусах гепатита В, С, Е, ВИЧ-1, простого герпеса [4].

Традиционно лабораторный мониторинг антикоагулянтной активности нефракционированного гепарина проводится по показателю активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При сравнении результатов тромбоэластограммы, полученных при использовании стандартной пробирки и пробирки с гепариной, можно выявить терапевтическое влияние гепарина на систему гемостаза [5].

Циклические превращения витамина К и его эпоксида блокируются антагонистами витамина К, среди которых наиболее часто используют варфарин. При его участии в печени образуются белки с меньшей активностью в коагуляционном каскаде (факторы свертывания II, VII, IX и X). При подборе адекватной дозы препарата необходимо учитывать особенности

генетического полиморфизма пациента, количественное содержание витамина в потребляемой пище, несовместимость варфарина с некоторыми лекарственными средствами, а также контролируют показатель МНО.

Фондапаринукс натрия — это селективно действующий ингибитор фактора Ха, который имеет синтетическое происхождение. Он связывается с антитромбином благодаря синтезированному активному центру, схожему с активным элементом молекулы гепарина. Образовавшийся комплекс активно ингибирует только фактор Ха. Препарат не подвергается биотрансформации, выводится почками, а его активность не связана с высвобождением ингибитора. Мониторинг его антикоагулянтного эффекта осуществляется по активности анти-Ха.

В последние годы активно используется новая группа пероральных антикоагулянтов, не относящихся к группе антагонистов витамина К, — это дабигатран и ривароксабан. При их применении лабораторный контроль коагулограммы обычно не проводится. После перорального приема дабигатрана этексилат метаболизируется в активную форму. На конечной стадии формирования тромба, образования фибрина дабигатран ингибирует фактор IIa. При этом ингибируется тромбообразование и процессы активации тромбоцитов, а также предотвращается ингибирование фибринолиза.

Ривароксабан ингибирует участие фактора Ха на стадии распространения (пропагации) процесса тромбообразования. Связывание специфического ингибитора с активным центром фактора Ха вызывает подавление внешнего и внутреннего пути коагуляции. При этом действие препарата распространяется как на связанный с тромбом, так и свободный фактор Ха.

Мониторинг использования этих лекарственных средств осуществляется с помощью тромбоэластографа. Показатель R увеличился при использовании эноксапарина, его изменения зависели от применяемой дозы [6], которая плохо коррелировала с показателем активности анти-Ха. Тромбоэластография позволяет оценивать влияние препаратов не только с анти-Ха, но и анти-IIa активностью на процессы свертывания крови. Каолиновый тест и тест RapidTEG могут использоваться для обнаружения и мониторинга препаратов,

обладающих активностью анти-Ха и анти-IIa. Когда данные анамнеза вызывают сомнения, то выполняют экариновый тест — маркер активности анти-IIa [7].

Использование антикоагулянтов и консультирование пациентов. Использование гепарина в аппаратах, имеющих модуль экстракорпорального кровообращения, требует лабораторного мониторинга и в ряде случаев ингибирования уже введенного препарата. Использование аппарата искусственного кровообращения, монитора искусственной почки и проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации [5] представляют отдельное направление в применении антикоагулянтов. Следует помнить о возможности ингибирования гепарина протамином при использовании аппаратов с контурами экстракорпорального кровообращения. Появление тромбов у пациентов следует рассматривать не только как эффект, ассоциированный с использованием ингибитора гепарина, но и как возможное проявление гепарининдуцированной тромбоцитопении. Соответствующие патологическому процессу антитела могут вырабатываться не только к гепарину, но и комплексу «протамин — гепарин» [8]. Терапевтическое подавление коагуляции при контакте крови с модулями экстракорпоральных систем основано на ингибировании фактора XIIa. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации крови в эксперименте с кроликами с использованием специфических 3F7-антител показало большую эффективность по сравнению с нефракционированным гепарином [9].

При периперационном консультировании пациента следует оценить его состояние, провести расчеты по существующим шкалам и сконцентрировать усилия персонала на улучшении течения хронических заболеваний, оценить клиничко-лабораторные данные, которые могут повлиять на состояние сердечно-сосудистой системы в ближайшем или далеком будущем, и описать методы управления медицинским статусом пациента. Врач-консультант должен: 1) указать дозировку используемых препаратов; 2) предложить способ мониторинга их действия; 3) определить методы управления побочными эффектами. При этом он принимает во внимание время ожидания, необходимое для естественного ингибирования терапевтических эффектов антикоагулянтов.

Целесообразно учесть влияние дополнительных вмешательств, связанных с основной процедурой.

Многие пациенты хирургических отделений имеют комплексную патологию внутренних органов, представленную застойной хронической сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, ренальной дисфункцией, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, заболеваниями периферических сосудов. Управляемая хроническая гипокоагуляция осуществляется благодаря использованию антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен, ранее развившейся тромбоземболии легочной артерии, фибрилляции предсердий и наличии механических клапанов, установленных в сердце. С целью модификации агрегации при ишемической болезни сердца, инсульте, заболеваниях периферических сосудов пациенты получают ацетилсалициловую кислоту и блокаторы пуриновых P2Y₁₂-рецепторов. Консультанту требуется принять во внимание коморбидность и ассоциированные с ней медикаментозные способы лечения, поскольку возможно их конкурирование с уже проводимой терапией [10].

При периоперационном использовании антикоагулянтной терапии в течение долгого времени учитывается время элиминации препаратов и как следствие — определяется время безопасного проведения плановой операции или инвазивной диагностической процедуры. Об-

суждение безопасного времени имеет отношение преимущественно к элективным хирургическим методам. При использовании прямого ингибитора тромбина (дабигатрана) время ожидания для пациентов с низким риском кровотечения и нормальной функцией почек составляет более 24 ч, при высоком риске кровотечения и нарушенной функции почек — более чем 96 ч. Для ривароксабана аналогичное время ожидания составит от 24 до 48 ч соответственно. Для варфарина этот период ограничен в среднем 5 сут до операции [11].

Следует повторно оценить показания для использования антикоагулянтов и проводимой терапии в периоперационный период. Для определения целесообразности применения антикоагулянтов при фибрилляции предсердий применяется шкала CHA₂DS₂-VASc (табл. 1), при гастропротекции — шкала HAS-BLED (табл. 2) [12].

В материалах клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (2016) предложена классификация факторов риска возникновения кровотечения при фибрилляции предсердий. Модифицируемые факторы представлены артериальной гипертензией (160 мм рт. ст. и более), лабильное МНО 60% и менее от времени приема антагонистов витамина К, прием антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных средств, а также прием 8 и более доз алкоголя в неделю. Потенциально модифицируемыми факторами являются

Таблица 1

Шкала CHA₂DS₂-VASc оценки риска возникновения инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий [12]

Фактор риска	Значение, балл
Застойная сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст 75 лет и старше	2
Сахарный диабет	1
Предшествовавшие инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоземболия	2
Сосудистое заболевание (заболевание периферических артерий, инфаркт миокарда, бляшки в аорте)	1
Возраст 65—74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9

Примечание.

1. Низкий риск — 0 баллов для мужчин или 1 для женщин; умеренный риск — 1 балл для женщин; высокий риск — 2 и более баллов.

2. При сумме 0 баллов антитромботическая терапия не рекомендуется; при 1 балле рекомендуется антитромботическая терапия антикоагулянтами или с преимуществом оральных антикоагулянтов; при 2 баллах и более назначают оральные антикоагулянты.

3. Используются антагонисты витамина К при терапевтическом уровне МНО ≥ 70% или один из оральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К.

анемия, нарушение функции печени и почек, снижение числа и функции тромбоцитов. В группу немодифицируемых факторов риска включены: возраст (65 лет и более, 75 лет и более — граничные значения из шкал оценки риска кровотечений), анамнестические данные большого кровотечения, инсульт, использование заместительной почечной терапии (диализ, трансплантированная почка), цирроз печени, онкологическое заболевание, генетические факторы. К факторам-биомаркерам кровотечения относятся высокочувствительный тропонин, фактор роста и дифференцировки 15, сывороточный креатинин и расчетный клиренс по креатинину [13]. При последующих визитах пациента проводят повторную оценку (по шкалам) целесообразности продолжения гастропротекции при антикоагулянтной терапии.

В новой редакции рекомендаций (2016) по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий указан гендерный принцип профилактики тромбоэмболии: мужчины получают профилактику оральными антикоагулянтами при 2 и более баллах, женщины — при 3 и более баллах по шкале CHA₂DS₂-VASc. С учетом индивидуальных предпочтений пациентов и характеристики коморбидности терапию оральными антикоагулянтами назначают мужчинам с 1 баллом и женщинам с 2 баллами. При неклапанной фибрилляции дополнительно к антагонистам витамина К рекомендованы антикоагулянты новой группы: дабигатран и ривароксабан.

При наличии у пациента митрального стеноза (от умеренной до тяжелой степени, МНО 2,0—3,0) или механического клапана (в митральной позиции МНО до 3,5) пользуются только антагонистом витамина К. Кроме того, пациент должен настолько возможно продолжительное время иметь терапевтическое значение МНО. Впервые в этих клинических рекомендациях подчеркивалась нецелесообразность применения монотерапии антитромбоцитарными препаратами при фибрилляции предсердий (в плане замены антикоагулянтов), а также ее комбинирования с антикоагулянтами при отсутствии дополнительных показаний к их использованию [13].

Курация пациентов с тромбоэмболией легочной артерии включает следующие фазы применения антикоагулянтной терапии: инициальная — до 7 сут; долговременная — от 7 сут до 3 мес; расширенная — более 3 мес, а также дальнейшая профилактика. Сложность состоит в выборе между краткосрочной терапией (3—6 мес) или неопределенной ее длительностью после непровоцированного тромбоэмболического события. При амбулаторном лечении пациентов с впервые возникшей тромбоэмболией легочной артерии целесообразность продолжения антикоагулянтной терапии оценивается по шкале HERDOO2 (табл. 3). Мужчины и женщины, набравшие 2 балла и более, имеют высокий риск возвратного венозного тромбоза, они нуждаются в длительном использовании антикоагулянтной терапии и последующем

Таблица 2

Шкала оценки риска возникновения кровотечения HAS-BLED у пациентов с фибрилляцией предсердий [12]

Фактор риска	Значение, балл
Артериальная гипертензия (систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст.)	1
Нарушение функции печени и/или почек (по 1 баллу за каждый пункт)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к ним (в том числе анемия)	1
Лабильное МНО (при приеме варфарина)	1
Возраст старше 65 лет	1
Прием медикаментов и/или алкоголя (по 1 баллу за каждый пункт)	1 или 2
Максимальное значение	9

Примечание.

1. При сумме 3 балла и более назначается гастропротективная терапия.
2. Нарушение функции почек: гиперкреатининемия 200 мкмоль/л и более, хронический гемодиализ или трансплантация почки. Нарушение функции печени: хроническое заболевание печени (например, цирроз), изменения в биохимических тестах (повышение билирубина в 2 раза и более от верхней границы в сочетании с ростом активности АСТ/АЛТ/ЩФ в 3 раза и более от верхней границы нормы).
3. Лабильное МНО — менее 60% времени нахождения в терапевтическом диапазоне.

Таблица 3

Шкала HERDOO2 оценки долговременного риска появления венозного тромбоза после прекращения использования антикоагулянтов у пациентов с возникшим впервые заболеванием (без провоцирующих факторов) [14]

Фактор риска	Значение, балл
Гиперпигментация, отек или эритема на другой ноге	1
D-димер более 250 нг/мл	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Возраст старше 65 лет	1
Максимальное значение	4

проспективном наблюдении. Женщинам, отнесенным к низкому риску по шкале HERDOO2, можно безопасно отменять антикоагулянты [14].

Во время консультирования получаемые пациентом лекарственные средства рассматривают с точки зрения их взаимных перекрестных метаболических и других возможных взаимоотношений. Так, ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин, метронидазол, котримоксазол усиливают антикоагулянтный эффект варфарина, поэтому в сочетании с ним используют другие противомикробные средства. Поскольку амиодарон, изониазид, омепразол, трамадол, тамоксифен, гризеофульвин, статины, противогрибковые препараты существенно повышают значение МНО, то дозу варфарина уменьшают [15].

Безопасность использования дабигатрана или ривароксабана с другими лекарственными средствами оценивается по цветовым полуколичественным шкалам. Они доступны в опубликованных клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (2015) [16]. Учитывают также дополнительные поля: возраст старше 75 лет, масса тела 60 кг и менее, изменение выделительной функции почек, фармакодинамические воздействия. Их все следует оценивать в совокупности. Появление одного красного поля означает необходимость отмены этого орального антикоагулянта. При обнаружении оранжевого поля уменьшают дозу препарата, а при наличии двух желтых полей дозу препарата снижают или отменяют его.

Новейшие данные свидетельствуют о том, что риск сильного кровотечения у пациентов, страдающих неклапанной фибрилляцией предсердий, возрастает при использовании ривароксабана (1,38; 95% ДИ (1,27—1,49)), чем для дабигатрана [17, 18]. При проведении сравнительного анализа клинической эффективнос-

ти двух препаратов установлено, что при двукратном, на протяжении суток, использовании антикоагулянта, не относящегося к группе антагонистов витамина К, отмечаются лучшие показатели безопасности и риска при профилактике инсульта и возникновении внутричерепного кровоизлияния в сравнении с однократным [19].

Постепенное накопление данных, свидетельствующих об эффективности и безопасности применения антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К, позволяет использовать их избирательно в реальной клинической практике. Для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий необходимо учитывать следующие рекомендации. При существовании риска развития повторного инсульта или ишемической атаки, если отсутствует хороший контроль МНО во время использования антагонистов витамина К, применяют дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

Умеренное и выраженное снижение почечной функции, в том числе со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15—49 мл/мин, указывает на необходимость использования ривароксабана (15 мг/сут) либо специальной дозировки дабигатрана — 75 мг 2 раза в сутки (последнее одобрено только в США).

При СКФ 30—49 мл/мин рекомендованная доза дабигатрана составляет 110 мг 2 раза в сутки. При СКФ менее 15 мл/мин оценивают возможность и безопасность использования зарубежного опыта по применению антагонистов витамина К в конкретной клинической ситуации. В случае высокого риска развития желудочно-кишечного кровотечения препаратом выбора является дабигатран (110 мг 2 раза в сутки). При симптомах диспепсии используют ривароксабан. При высоком риске кровотечения (значение по шкале HAS-BLED равно 3 баллам и более) рекомендуют дабигатран по 110 мг 2 раза

в сутки. Если предпочтения пациента связаны с однократным приемом препарата в сутки, то используют ривароксабан или антагонисты витамина К [20].

Учитывая многофакторность возникновения предоперационного, операционного и анестезиологического рисков, следует более полно отражать соответствующую клинической ситуации информацию в медицинской документации и информированном согласии пациента на проводимые в дальнейшем инвазивные диагностические и лечебные процедуры.

При проведении операции сосудистым хирургом и спинномозговой анестезии возможно интраоперационное использование гепарина. При этом придерживаются следующих условий:

- у пациентов с коагулопатиями не используют спинномозговые технологии;
- введение гепарина прекращают за 1 ч до нетравматической установки иглы;
- уровень неврологического дефицита у пациента оценивается в период послеоперационного наблюдения;
- спинномозговой катетер извлекают спустя 2—4 ч после введения последней дозы;
- оценку коагуляционного статуса проводят спустя 1 ч после удаления катетера [21].

Использование гепарина в практике сосудистой хирургии повышает риск кровотечения, но поскольку строгие запреты для его использования не установлены, следует оценивать соотношение риск/польза. Целесообразно назначать препарат в низких дозах (5000 ЕД) и прекратить его введение за 1—2 ч до операции, а также полностью запретить интраоперационное применение гепарина на 6—12 ч. Может быть рекомендована отсроченная хирургическая помощь на следующий день. Введение нефракционированного гепарина прекращается не позднее 4 ч до проведения спинномозговых процедур и/или удаления перидурального катетера [21].

Клиническое значение ингибирования гепарина протамином при выполнении операции в сосудистой хирургии выявлено по данным рандомизированного исследования. Так, при каротидной эндартерэктомии и использовании этого антикоагулянта в сочетании с его ингибитором снижается риск формирования раневой гематомы (ОШ=0,42; 95% ДИ (0,22—0,80); $p=0,008$) без увеличения числа инсультов, связанных с операцией (ОШ=0,71; 95% ДИ (0,49—1,03); $p=0,07$) [22].

При проведении спинномозговых процедур не установлено противопоказаний к подкожному введению нефракционированного гепарина в дозе 10 000 ЕД/сут. В случае большей суммарной дозы и применения антитромбоцитарных препаратов необходимо наблюдение невролога. Установку игл или катетера выполняют спустя 2—4 ч после остановки внутривенного введения нефракционированного гепарина, задокументировав нормальные значения показателя АЧТВ. Следующее введение гепарина возможно спустя 1 ч после процедуры. Проведение гепаринизации при установленном спинальном катетере требует активного мониторинга неврологического статуса в связи с повышенным риском осложнений [21].

При выполнении тромбопрофилактики низкомолекулярными гепаринами время начала операции откладывают на 12 ч, при использовании их терапевтических доз — на 1 сут. Не следует назначать низкомолекулярные гепарины в течение 24 ч после проведения инвазивной процедуры. При установленном перидуральном катетере низкомолекулярный гепарин вводят 1 раз в сутки при полной отмене других фармакологических препаратов, оказывающих влияние на гемостаз, в их числе нестероидные противовоспалительные средства. В случае применения регионарной анестезии с пункцией иглами или установкой катетера необходимо отменить фондапаринукс за 3—4 сут, так как он противопоказан к использованию при уже установленных катетерах. После удаления катетера препарат можно вводить спустя 12 ч [21].

Дабигатран прекращают использовать за 7 сут до операции. Если период до выполнения процедуры меньше указанного, следует документировать нормальные значения тромбинового времени. Использовать препарат после операции можно спустя 24 ч после удаления игл или спустя 6 ч после извлечения катетера. Ривароксабан отменяют за 3 сут до проведения регионарной анестезии или катетерной манипуляции. Его применение возможно спустя 6 ч после удаления игл или катетеров [21].

Организация медицинской помощи при кровотечении. На фоне приема антикоагулянта осложняется прогноз течения основного заболевания. При оказании помощи пациентам с желудочно-кишечным кровотечением неварикозного происхождения необходимо выполнить следующий комплекс мероприятий:

1) восполнить объем жидкости и откорректировать артериальное давление, профилактировать обострение сердечно-сосудистой патологии; 2) при высоком риске повторного кровотечения выполнить эндоскопическую операцию лечения повреждения; 3) до и после проведения эндоскопии осуществить медикаментозную терапию высокими дозами ингибиторов протонной помпы. Использование этого комплексного подхода приводит к уменьшению случаев повторного желудочно-кишечного кровотечения и снижению показателей смертности [23].

При оказании помощи пациенту следует принимать во внимание данные анамнеза, симптоматику уже случившегося кровотечения и показатели гемодинамики. Риски события измеряют по существующим шкалам. Для оценки клинического риска и целесообразности проведения гастроскопии используют шкалу Blatchford (табл. 4). Если сумма составляет 0 баллов, то при отсутствии клинической симптоматики или мелены гастроскопию можно проводить в амбулаторных условиях в течение 24—48 ч после выписки пациента из стационарного отделения. Другие значения баллов по этой шкале означают необходимость проведения гастроскопии в ранние сроки. Оценку прогноза дальнейшего состояния пациента проводят по шкале Rockall. Эти результаты учитывают при

планировании отсроченных диагностических и лечебных мероприятий (табл. 5).

Необходимо сделать гемограмму, коагулограмму и провести ректальное обследование, измерить сатурацию кислорода в крови. Для определения величины кровопотери используют гемодинамические показатели. Кровопотеря средней тяжести характеризуется систолическим артериальным давлением более 100 мм рт. ст., частотой сердечных сокращений менее 100 уд./мин; тяжелая степень кровопотери — соответственно менее 100 мм рт. ст. и/или более 100 уд./мин с наличием признаков периферической гипоперфузии. Критериями адекватного ведения пациента являются раннее клиническое обнаружение геморрагий и своевременное оказание комплексной помощи. При этом широко используют соответствующие шкалы для формирования групп пациентов по ожидаемому прогнозу.

Лечение пациентов с желудочно-кишечным кровотечением требует комплексного подхода. Назначается абсолютный голод. С учетом выявленной анемии и коморбидной патологии следует поднять уровень гемоглобина. Необходимо провести коррекцию системы гемостаза у пациентов с острым кровотечением, в том числе и при использовании антикоагулянтов с лечебной целью, а также восполнить объем циркулирующей крови и возместить

Таблица 4

Шкала Blatchford для оценки тяжести желудочно-кишечного кровотечения и необходимости проведения эндоскопии [23]

Фактор риска	Показатель риска при госпитализации	Значение, балл
Мочевина сывороточная, ммоль/л	6,5—7,9	2
	8,0—9,9	3
	10,0—24,9	4
	≥25,0	6
Гемоглобин у мужчин, г/л	120—129	1
	100—119	3
	<100	6
Гемоглобин у женщин, г/л	≥100—119	1
	<100	6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	100—109	1
	90—99	2
	<90	3
Другие показатели	Пульс ≥100/мин	1
	Наличие мелены	1
	Наличие синкопов	2
	Гиперферментемия печеночная	2
	Сердечная недостаточность	2

Примечание. Пациенты низкого риска имеют сумму 0—3 балла. Пациенты с большим значением по сумме факторов риска имеют повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения.

потери донорской эритро массой. Для трансфузии целевые уровни гемоглобина составляют 70 г/л при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний (поддерживают значения 70—90 г/л) и 100 г/л при сердечно-сосудистой патологии (поддерживается в дальнейшем 100 г/л). Пациенты низкого риска по клиническим и эндоскопическим симптомам могут быть выписаны для амбулаторного наблюдения и лечения. Некоторым из них еще до проведения эндоскопии можно назначить препараты-прокинетики. Ингибиторы протонной помпы используют в лечении пациентов с высоким риском до выполнения эндоскопии и проведения корректного анализа эндоскопических признаков [23].

При ведении пациентов с пептической язвой следует придерживаться существующих протоколов. В течение 24 ч от поступления в стационар назначают раннее эндоскопическое обследование. При низком риске (по данным эндоскопии язва чистая или имеется плоская гематиновая поверхность) гемостатическую терапию не проводят. В случае обнаружения тромба, фиксированного к поверхности язвы, его смывают, а поверхность язвы осматрива-

ют на предмет лежащих ниже повреждений. Следует использовать эндоскопические методы лечения в случае неудачи при его смывании. При активном кровотечении, язве и видимом некровотокающем сосуде проводится эндоскопическое лечение, которое включает методы комбинированной терапии: инъекцию адреналина, клипсы, термокоагуляцию и инъекцию склеротантов. При этом клипсы и термокоагуляция могут использоваться как самостоятельная терапия, так и в сочетании с адреналином. Повторное использование эндоскопического лечения рекомендуется при развитии возвратного кровотечения, но не для подтверждения результатов [23].

Программу медикаментозного лечения строят с учетом особенностей фармакологической терапии и клинического прогноза. Не рекомендуются к использованию антагонисты H_2 -гистаминорецепторов у пациентов с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Гормональные препараты из группы соматостатина не следует использовать рутинно в связи с пептической ulcerацией. При высоком риске повторного кровотечения и смерти (по эндоскопическим

Таблица 5

Шкала Rockall оценки риска развития повторного кровотечения [23]

Фактор риска	Показатель риска при госпитализации	Значение, балл
Возраст, лет	<60	0
	60—79	1
	>80	2
Циркуляторный статус	«Нет шока» (САД \geq 100 мм рт. ст., ЧСС<100/мин)	0
	Тахикардия (САД \geq 100 мм рт. ст., ЧСС \geq 100/мин)	1
	Гипотензия (САД<100 мм рт. ст.)	2
Ассоциированные заболевания	Нет	0
	Ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, другие	2
	Хроническая болезнь почек, цирроз, неоплазия	3
Диагноз	Синдром Мэллори — Вейса, нет симптомов и признаков состоявшегося кровотечения	0
	Все остальные диагнозы	1
	Неоплазия	2
Признаки состоявшегося кровотечения	Нет проявлений, гематин	0
	Свежая кровь в желудке, активное кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, виден некровотокающий сосуд, тромб	2

Примечание. Пациенты с суммарным баллом 2 и менее имеют низкий риск кровотечения; с суммарным баллом 3—4 — средний риск, 5 и более баллов — высокий риск. Средний риск — для пациентов с отсутствием повреждений по назогастральной пробе и дополнительно при наличии свежей крови в желудке, или при гематокрите менее 30%, или гипотензии. Пациенты с большим значением по сумме факторов риска имеют повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения.

критериям) показаны болюсное введение ингибиторов протоновой помпы и их внутривенная продолжительная инфузия. Выписка пациента после эпизода желудочно-кишечного кровотечения проводится с рекомендацией о продолжении перорального приема ингибиторов протоновой помпы [23].

У пациентов с повреждениями слизистой оболочки низкого риска после эндоскопии следует начать обычное питание. Госпитализируют их на 72 ч после проведенного эндоскопического лечения. Если оно оказалось неэффективным, то пациента отправляют к хирургу. При неэффективности эндоскопической терапии возможно выполнение чрезкожной артериальной эмболизации с оценкой эффективности комплексной терапии кровотечения [23]. При кровоточащей язве проводят обследование на *H. pylori* и эрадикационное лечение. В период язвенного кровотечения тесты на *H. pylori* часто оказываются ложноотрицательными, поэтому их повторяют.

При потенциально возможном или уже развившемся кровотечении, в период использования антагонистов витамина К, оценивают потенциальную возможность их дальнейшего применения после исследования показателя МНО. Если значение МНО менее 5 и отсутствует существенное кровотечение, дозу варфарина уменьшают или пропускают, чаще проводят мониторинг и назначают низкую дозу препарата для достижения терапевтического уровня МНО. При минимальном повышении МНО снижения дозы не требуется. У пациентов с повышением МНО от среднего до высокого значения без признаков большого кровотечения назначают прием перорально витамина К₁. В случае отсутствия существенного кровотечения и при значениях МНО между 5,0 и 9,0 следует пропустить 1—2 дозы, проводить мониторинг МНО более часто и использовать отрегулированную дозу препарата, когда МНО уже находится в терапевтическом диапазоне. Альтернативное решение состоит в том, чтобы при высоком риске кровотечения не только пропустить дозу антикоагулянта, но и дополнительно дать пациенту перорально витамин К₁ (1—2,5 мг) [24].

В случае необходимости проведения срочной операции, когда требуется более быстрое ингибирование антикоагулянта для уменьшения значения МНО в течение 24 ч, назначают пер-

орально витамин К₁ (5 мг или менее). Если значение МНО остается все еще высоким, целесообразно дополнительно назначить перорально витамин К₁ (1—2 мг). При отсутствии значимого кровотечения и МНО более 9,0 следует прекратить терапию препаратом и использовать более высокую дозу витамина К₁ перорально (2,5—5 мг) с ожиданием, что МНО будет уменьшен существенно в последующие 24—48 ч. При необходимости мониторируют МНО более часто и дополнительно используют витамин К₁. Определяют отрегулированную дозу препарата, когда значения МНО достигнут терапевтического диапазона [24]. В последнее время в клинической практике стал доступен аналог витамина К₁. Он позволяет успешно решать рассмотренные клинические вопросы.

При серьезном кровотечении и любом повышенном значении МНО терапию варфарином приостанавливают и используют витамин К₁ (10 мг, инфузия внутривенно медленно). В зависимости от сложности ситуации дополнительно применяют свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa. Витамин К₁ следует использовать повторно каждые 12 ч [24].

В случае развития кровотечения при приеме антикоагулянтов, не относящихся к группе антагонистов витамина К, следует оценить функцию почек пациента для анализа остаточной антикоагулянтной активности использованного препарата и выполнить исследование коагуляционного статуса. Рутинные тесты коагулограммы выполняют для измерения специфического антикоагулянтного эффекта препаратов: при использовании дабигатрана изменяется АЧТВ, тромбиновое время в разведенной плазме и экариновое время свертывания, а применение ривароксабана отражается на показателях протромбинового времени, колориметрического теста на анти-Ха, калиброванного по ривароксабану [25].

Легкое кровотечение не опасно для жизни, поэтому для его лечения можно прекратить прием препарата или пропустить очередную дозу. При среднетяжелом и тяжелом кровотечении в дополнение к этой тактике проводят посиндромную терапию, компрессию места кровотечения, восполняют объем циркулирующей крови путем переливания и назначают прием внутрь активированного угля в достаточном для ингибирования дабигатрана количестве. Ривароксабан быстро

всасывается в уже активной форме, поэтому для неспецифического ингибирования его активности активированный уголь не используют. При очень тяжелом кровотечении в комплексной терапии целесообразно использовать концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантный фактор VIIa, а также возможно применить гемодиализ или сорбцию на угольных фильтрах для дабигатрана [16, 26], использовать специфические ингибиторы для антикоагулянтов, не относящихся к группе антагонистов витамина К.

Гемодиализ применяют для ингибирования действия дабигатрана. В зарубежной литературе опубликован опыт клинического решения этой медицинской проблемы [27]. Результаты использования данного метода и лабораторного мониторинга показали, что существенно меняются показатели АЧТВ (до диализа — 63 с; в течение 1 ч выполнения процедуры — 52 с; 2 ч — 44 с; 3 ч — 41 с), а также антикоагулянтная активность дабигатрана в крови (до диализа — 123 нг/мл; в течение 1 ч применения экстракорпоральной детоксикации — 50 нг/мл; 2 ч — 23 нг/мл; 3 ч — 11 нг/мл). Анализируя первичные данные, приходим к выводу, что этот метод ингибирования антикоагулянтной активности дабигатрана имеет высокую эффективность при оказании помощи пациенту.

При кровотечении, продолжающемся на фоне приема антикоагулянтов, не относящихся к группе антагонистов витамина К, предлагается следующий алгоритм оказания помощи. При приеме дабигатрана вводят FEIBA (активированный VII и неактивные II, IX, X плазматические факторы свертывания крови) в дозе 50 ЕД/кг внутривенно однократно. Для лечения кровотечения, вызванного применением ривароксабана, рекомендуется использовать четырехкомпонентный концентрат протромбинового комплекса (неактивные II, VII, IX, X, протеины С и S) внутривенно также в дозе 50 ЕД/кг. При продолжающемся кровотечении средством выбора будет рекомбинантный фактор VIIa в дозе 90 мкг/кг внутривенно однократно [26].

Свойства и применение специфических ингибиторов антикоагулянтной активности, не относящихся к группе антагонистов витамина К. Для ингибирования дабигатрана используют идаруцизумаб, а для группы препаратов антагонистов Ха — андексанет-альфа. Однако андексанет-альфа (PRT064445) не относится к препаратам повсеместного распро-

странения, поскольку продолжают клинические испытания фазы 3b/4. Он может взаимодействовать с комплексом «антитромбин — гепарин», низкомолекулярным гепарином и фондапаринуксом, но при этом не ингибирует фактор IIa. Препарат уже испытан при остром кровотечении у пациентов, получающих антагонисты Ха. После болюсного введения активность анти-Ха снизилась на 89% (95% ДИ (58—94)) от базового уровня при приеме ривароксабана, и это значение сохранялось на протяжении 2-часовой инфузии. Спустя 4 ч после прекращения введения ривароксабана активность анти-Ха снизилась на 39% [28]. С применением этого ингибитора потенциально связано появление тромботических событий и реакции гиперчувствительности [29].

Идаруцизумаб синтезирован как специализированный антагонист для дабигатрана, являясь по своему составу специфическим антителом. Он прошел клинические испытания в рамках исследования RE-VERSE AD [30]. Препарат доступен в Республике Беларусь для применения в клинической практике с конца 2016 г., а именно: при значительном риске кровотечения, перед неотложным хирургическим вмешательством или инвазивными процедурами, для отмены терапии дабигатраном [31].

Препарат быстро вводят в суммарной дозе 5 г в виде двух болюсов шприцами либо в виде двух последовательных внутривенных вливаний, каждое по 5—10 мин. В течение нескольких секунд происходит ингибирование активности дабигатрана.

При применении препарата обнаружены некоторые клинические события, отражающиеся на состоянии пациента. В связи с этим при предполагаемом использовании препарата целесообразно подписать у пациента информированное согласие, где указать на возможный тромбоэмболический риск, обусловленный основным заболеванием, возможность повторного кровотечения, появление анафилактических реакций (повышение температуры тела, бронхоспазм, гипервентиляция, сыпь и зуд). Имеется риск серьезных побочных реакций у пациентов с врожденной непереносимостью фруктозы в связи использованием сорбитола в составе препарата [32].

Ниже представлена современная концепция применения ингибиторов антикоагулянтов,

не относящихся к группе антагонистов витамина К. Эти препараты используют по следующим показаниям: 1) жизнеугрожающее кровотечение (внутричерепное кровоизлияние, симптоматическое или продолжающееся экстрадуральное кровотечение, неконтролируемое кровотечение); 2) кровотечение в замкнутые пространства или критические органы (интраспинально, интраокулярно, перикардially, ретроперитонеально, интрамускулярно с компартмент-синдромом); 3) продолжающееся большое кровотечение, несмотря на локальные гемостатические процедуры или риск возвратного кровотечения из-за замедленного клиренса / передозировки антикоагулянта; 4) необходимое вмешательство, связанное с высоким риском кровотечения, которое не может быть отложено для достижения клиренса за счет выведения препарата; 5) неотложное хирургическое или интервенционное вмешательство у пациентов с высоким риском возникновения кровотечения (нейрохирургия (интракраниальная, экстрадуральная, спинальная), люмбальная пункция, кардиальная или сосудистая хирургия (диссекция аорты, лечение аневризмы), хирургия печени или других крупных органов).

Потенциальное использование препарата возможно при подготовке пациента с острой ренальной дисфункцией к неотложной хирургической операции или интервенции. Специфические антагонисты антикоагулянтов противопоказаны: 1) при elective хирургических методах лечения; 2) в случае кровотечения из желудочно-кишечного тракта, отвечающего на поддерживающее лечение; 3) при имеющемся высоком содержании препарата в крови или выраженном расстройстве коагуляции без кровотечения; 4) если необходимое интервенционное или хирургическое вмешательство может быть отложено для осуществления клиренса препарата [33].

В перспективе специфические ингибиторы антикоагулянтов будут использоваться не только как избирательные ингибиторы для отдельных лекарственных средств. Так, синтетическая водорастворимая молекула цирапарантага (арипазина, PER977) позволяет ингибировать активность нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов, дабигатрана и ингибиторов фактора Ха. Однократное использование 100—300 мг препарата внутривенно

ингибирует активность антикоагулянтов в течение 10—20 мин, при этом прокоагулянтные симптомы или повторные антикоагулянтные проявления не обнаруживались [34].

Среди побочных эффектов новых групп ингибиторов антикоагулянтов особо следует выделить потенциальное развитие реакции гиперчувствительности [29]. Дальнейшее их клиническое применение позволит не только более взвешенно рассматривать прямые эффекты, но сформировать программу оценки и минимизации их побочных эффектов.

Расширение использования антикоагулянтов в лечебной практике врачей различных специальностей требует постоянной модификации принципов оказания помощи пациенту. Она должна быть комплексной и современной, основываться на сведениях международного опыта.

Контактная информация:

Казаков Сергей Алексеевич — к. м. н.,
доцент кафедры кардиологии и ревматологии.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, к. 3;
сп. тел. +375 17 331-92-82.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Fu L., Suflita M., Linhardt R. J. Bioengineered heparins and heparan sulfates. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016; 97: 237—49.
2. Smiley D. A., Becker R. C. Factor IXa as a target for anticoagulation in thrombotic disorders and conditions. *Drug Discov. Today.* 2014; 19(9): 1445—53.
3. Fredenburgh J. C., Gross P. L., Weitz J. I. Emerging anticoagulant strategies. *Blood.* 2017; 129(2): 147—54.
4. Onishi A., St Angel K., Dordick J. S., Linhardt R. J. Heparin and anticoagulation. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2016; 21: 1372—92.
5. Oliver W. C. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 13(3): 154—75.
6. White H., Sosnowski K., Bird R., et al. The utility of thromboelastography in monitoring low molecular weight heparin therapy in the coronary care unit. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2012; 23(4): 304—10.
7. Dias J. D., Norem K., Doorneweerd D. D., et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139(5):665—73.
8. Lee G. M., Welsby I. J., Phillips-Bute B. P., et al. High incidence of antibodies to protamine and protamine/heparin complexes in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Blood.* 2013; 121(15): 2828—35.
9. Schmaier H. Extracorporeal circulation without bleeding. *Sci. Transl. Med.* 2014; 22(6): 222fs7.
10. Lubarsky D., Candiotti K. Giving anesthesiologists what they want: How to write a useful preoperative consult. *Cleve. Clin. J. Med.* 2009; 76(4): 32—6.

11. Latona J., Rahman A. Management of oral anticoagulation in the surgical patient. *ANZ J. Surg.* 2015; 85(9): 620—5.
12. Lane D. A., Lip G. Y. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012; 126(7): 860—5.
13. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893—962.
14. Rodger M. A., Scarvelis D., Kahn S. R. Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort. *Thromb. Res.* 2016; 143: 152—8.
15. Himanshu B., Shyam M., Yatin M. Drug-drug interactions in medical ICU. *Indian J. Pharmacol.* 2015; 2(1): 62—9.
16. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015; 17(10): 1467—507.
17. Graham D. J., Reichman M. E., Wernecke M. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176(11): 1662—71.
18. Bai Y., Deng H., Shantsila A., Lip G. Y. Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in real-world studies of stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2017; 48(4): 970—6.
19. Clemens A., Noack H., Brueckmann M., Lip G. Y. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99276.
20. Lip G. Y., Lane D. A. Matching the NOAC to the patient. Remember the modifiable bleeding risk factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(21): 2282—4.
21. Shaikh S. I., Kumari R. V., Hegade G., Marutheesh M. Perioperative considerations and management of patients receiving anticoagulants. *Anesth. Essays Res.* 2017; 11(1): 10—6.
22. Kakisis J. D., Antonopoulos C. N., Moulakakis K. G., et al. Protamine reduces bleeding complications without increasing the risk of stroke after carotid endarterectomy: A meta-analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 52(3): 296—307.
23. Gallach M., Calvet X., Lanas A., et al. Clinical practice guidelines for managing nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Emergencies.* 2013; 25(6): 472—81.
24. Levy J. H., Tanaka K. A., Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology.* 2008; 109(5): 918—26.
25. Douxfils J., Gosselin R. C. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. *Semin. Thromb. Hemost.* 2017; 43(3): 277—90.
26. Kreuziger L. M. B., Keenan J. C., Morton C. T., Dries D. J. Management of the bleeding patient receiving new oral anticoagulants: a role for prothrombin complex concentrates. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 583794.
27. Esnault P., Gaillard P. E., Cotte J. Haemodialysis before emergency surgery in a patient treated with dabigatran. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111(5): 776—7.
28. Connolly S. J., Milling T. J., Jr., J. W. Eikelboom, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(12): 1131—41.
29. Kahn M. R., Amara R. S., Halperin J. L. Risks to reversal of anticoagulation: the cardiology perspective. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 3: 22—8.
30. Pollack C. V., Reilly P. A., Eikelboom J. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(6): 511—20.
31. Keeling D., Tait R. C., Watson H. Perioperative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br. J. Haematol.* 2016; 175(4): 602—13.
32. Praxbind. Available at: <https://www.drugs.com/pro/praxbind.html> (accessed 18 July 2017).
33. Levy J. H., Ageno W., Chan N. C., et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14(3): 623—7.
34. Summers R. L., Sterling S. A. Emergent bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Air Med. J.* 2016; 35(3): 148—55.

Посмупна 04.01.18.

А. И. ШМАК, Ф. В. ЕРЗИНЬЯН, М. Ю. РЕВТОВИЧ, Е. П. МАРТЫНОВ, А. А. КОТОВ, А. В. ЕРОШЕНКО

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

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

Данная статья посвящена современным достижениям в эпидемиологии, патогенезе, диагностике и лечении рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, эпидемиология, патогенез заболевания, диагностика, скрининг, лечение.

The article is devoted to modern achievements in the aspects of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, epidemiology, pathogenesis of the disease, diagnostics, screening, treatment.

HEALTHCARE. 2018; 6: 36—48.

PANCREATIC CANCER: UP-TO-DATE GLANCE AT THE PROBLEM

A. I. Shmak, F. V. Yezinkyan, M. Yu. Revtovich, E. P. Martynov, A. A. Kotov, A. V. Yeroshenko

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одной из трудных, сложных и актуальных проблем современной онкологии, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении заболевания.

По данным системы GLOBOCAN, в 2012 г. в мире зарегистрированы 338 000 (2,4%) новых случаев РПЖ (11-е место в структуре онкологической заболеваемости) и 331 000 (4%) смертельных исходов (7-е место в структуре онкологической патологии) вследствие этого заболевания.

Показатели заболеваемости РПЖ характеризуются большим разнообразием по географическому и популяционному признакам. Высокая частота заболеваемости зарегистрирована в Северной Америке (7,4 на 100 000 населения), Западной Европе (7,3 на 100 000 населения), в Австралии и Новой Зеландии (6,5 на 100 000 населения). Низкие показатели заболеваемости (около 1) отмечены в странах Центральной Африки и Южной и Средней Азии. Различия в частоте заболеваемости РПЖ между регионами составляют более чем 12 раз — от самой высокой в Чешской Республике (9,7 на 100 000 населения) до самой низкой в Пакистане (0,5 на 100 000 населения). Более половины новых случаев (55,5%) зарегистрированы в промышленно развитых странах, 41,0% (139 363) — в странах Азии [1].

Высокие показатели смертности отмечены в Северной Америке (6,9 на 100 000 населения), Западной Европе (6,8 на 100 000 населения), Австралии, Новой Зеландии (приблизительно 6,0), низкие — в странах Центральной Африки и

Южной и Средней Азии (менее 1). Более одной трети (111 029) летальных исходов зарегистрировано в Европе, 41,5% (137 251) — в странах Азии, 55,8% (184 429) — в промышленно развитых странах. Самые низкие показатели летальности выявлены в Микронезии/Полинезии [1].

При статистическом анализе показателей смертности в промышленно развитых странах мира установлено, что среди мужчин и женщин, проживающих в США, Англии, Австралии, Японии, Финляндии, Швеции, Нидерландах, Мексике, отмечалось увеличение показателей смертности с 1955 по 1980 г. и дальнейшее выравнивание с 1990 по 2012 г. [2].

В США среди белых и чернокожих американцев показатели смертности с 1975 по 2013 г. имели противоположные тенденции. Если среди европеоидных американцев они уменьшались на 0,2% в год с 1975 по 1996 г., а затем увеличивались на 0,4% в год, то среди афроамериканцев увеличивались до конца 1990-х, а затем уменьшались, вплоть до 2013 г. [3].

В Европе с 2009 по 2017 г. зарегистрировано увеличение показателей смертности от РПЖ среди мужского и женского населения на 7,4 и 5,2% соответственно [4].

РПЖ является наиболее фатальным заболеванием в структуре онкологической патологии — показатель отношения смертности к заболеваемости составляет 98%. Общая 5-летняя выживаемость — 2—9% и мало чем отличается от отдаленных результатов лечения в промышленно развитых и развивающихся странах на протяжении последних 40 лет (Англия — 3%, Дания, Швеция — 3,8%, Италия — 1,2%) [5].

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2016 г. РПЖ установлен у 1083 (2,4%) пациентов (занимает 13-е место в структуре онкологической заболеваемости) и является причиной смерти более чем 741 пациента (4% от всех случаев смерти), занимая 9-е место в структуре онкологической патологии. На протяжении последних 20 лет показатели заболеваемости и смертности увеличивались в среднем на 2,0 и 2,4% в год и составили в 2016 г. соответственно 11,4 и 9,4 на 100 000 населения. Несмотря на снижение показателя отношения смертности к заболеваемости с 2000 г. на 14,9%, в 2016 г. он составил 82,3%. Диагностика раннего РПЖ остается плачевной: в 2016 г. I стадия диагностирована только у 3,7% пациентов. Общая 5-летняя выживаемость в 2016 г. составила 8,2%, в 2001 г. — 4,6%.

Современные успехи в понимании патогенеза РПЖ

Несмотря на короткий период жизни пациентов с момента установления диагноза РПЖ, временной интервал болезни от ее начала до финала значительно длиннее. На основании данных эволюционной модели установлено, что необходимо 10—30 лет от развития начальных мутаций до смерти пациента. В этом временном интервале имеются 3 основных периода развития болезни: T1 — от формирования предопухолевых изменений до инвазивной карциномы (11,7 года); T2 — образование субклона метастатических клеток (6,8 года); T3 — период от начала метастазирования до смерти (2,7 года) [6, 7].

Патоморфологической основой многоступенчатого опухолевого процесса развития РПЖ являются предзлокачественные поражения ПЖ: муцинозная кистозная опухоль (MCN), внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (IPMN), панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (PanINs) и внутрипротоковая железисто-папиллярная неоплазия (ITPN) [8].

PanINs — микроскопическое пролиферативное повреждение, которое может возникнуть в любой части ПЖ. В зависимости от степени дисплазии (трансформация нормального протокового эпителия в неинвазивные внутриэпителиальные поражения мелких протоков, а затем в инвазивную карциному) оно делится на 4 категории: PanIN-1A (эпителий протоков однослойный без признаков атипии), PanIN-1B (эпителий без признаков атипии образует сосочки),

PanIN-2 (эпителий с признаками клеточной атипии и образованием сосочков), PanIN-3 (*carcinoma in situ*, является началом инвазивного РПЖ). Данная модель описывает многоступенчатый процесс — от PanINs к РПЖ через аккумуляцию нескольких важных множественных генетических повреждений.

При проведении глобального геномного анализа S. Jones и соавт. установили большое количество генетических повреждений (в среднем 63), которые затрагивают функционирование 12 сигнальных путей и регистрируются в 67—100% случаев РПЖ. Следует отметить, что не во всех случаях происходит нарушение всех сигнальных путей одновременно [6].

Ключевые мутации в определенных сигнальных путях делают опухоль индивидуальной. Набор разных мутаций может быть причиной химиорезистентности и неэффективности проводимого лечения.

РПЖ демонстрирует не только клиническую, но и патологическую гетерогенность. Наиболее часто встречаются активирующие точечные мутации в 12-м кодоне онкогена *KRAS*, гиперэкспрессия *p53* и инактивирующие мутации *CDKN2A/p16*, *TP53* и *SMAD4/DPC4*. Следует отметить, что мутации генов *KRAS* и *p16* встречаются раньше других (*TP53*, *SMAD4*) и чаще регистрируются при PanIN. Патологические изменения в генах-супрессорах превалируют над онкогенами в канцерогенезе РПЖ [9].

KRAS-мутации являются первым шагом в направлении к опухолевой прогрессии от PanIN-1 к PanIN-3 и встречаются в 99% случаев при PanIN-1 и в 40—65% — при IPMN. Инактивирующие мутации *p53* устанавливаются в 60—70%, *CDKN2A*, *SMAD4* — в 50% случаев РПЖ [10].

Эти мутации определяют метастатический фенотип опухоли, генетическая составляющая которого обуславливается количеством и комбинацией этих мутаций. Пациенты, у которых имеются от 3 до 4 мутаций, характеризуются худшим прогнозом заболевания и реже отвечают на стандартные варианты лечения [11].

Скрининг и раннее выявление РПЖ

В настоящее время нет надежных научно обоснованных эффективных скрининговых программ РПЖ в общей популяции. Понимание этиологических аспектов и установление факторов риска является важнейшим в первичной профилактике РПЖ.

Исследования в данной области стали интенсивно разрабатываться в последнее десятилетие. По данным исследователей, скрининговые программы могут быть эффективными только в группах повышенного риска развития РПЖ (семейный РПЖ, генные мутации, наследственный, тропический или хронический панкреатит, цистозифиброз, наследственный неполипозный рак толстой кишки (Lynch-синдром), семейный атипичный злокачественный меланомный синдром, семейный аденоматозный полипоз, синдромы BRCA2, Peutz-Jeghers, Li-Fraumeni, von Hippel-Lindau, анемия Fanconi).

Не решен вопрос об использовании скрининговых маркеров, а также о том, какой материал использовать (кровь, слюна, панкреатический сок, каловые массы). У пациентов с наследственной патологией, имеющих повышенный риск развития РПЖ, скрининговые программы должны применяться с 40-летнего возраста. Однако нет консенсуса, в каком возрасте должен начинаться скрининг в других группах исследования.

В настоящее время скрининговая программа CAPS (The International Cancer of the Pancreas Screening), созданная в 2010 г. с целью оказания помощи в организации скрининга РПЖ, является наиболее продвинутой инициативным проектом. Результаты программ CAPS 1 и CAPS 2 показали, что РПЖ в ранней стадии может быть выявлен у асимптоматичных пациентов. При использовании программы CAPS 1 он обнаруживается в 5,3% случаев. Выполнение хирургического вмешательства позволило достичь стопроцентной 5-летней выживаемости.

В основе программы CAPS 2 лежит ежегодное проведение эндосонографии (эндо-УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), в отдельных случаях — эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии (ЭР ХПГ). Из 72 включенных в программу пациентов с высоким риском РПЖ диагностирован у 10%. В настоящее время проводится мультицентровое проспективное исследование CAPS 3, в основе которого лежит ежегодное использование эндо-УЗИ и магниторезонансной холангиопанкреатикографии (МРТ ХПГ), а также исследование маркеров в сыворотке крови и панкреатическом соке (CA 19-9, MIC-1, мутации гена KRAS, гиперметилирование ДНК).

Консорциум специалистов согласился с тем, что первоначальный скрининг должен включать

эндо-УЗИ, возможно МРТ или МРТ ХПГ, но исключается применение КТ и ЭР ХПГ. Однако нет согласия в интервалах обследования и использовании пункционной биопсии под УЗИ-контролем для морфологической оценки кистозных поражений ПЖ [12].

Лабораторная и инструментальная диагностика РПЖ

Основными задачами диагностики РПЖ являются обнаружение опухоли в ПЖ, установление стадии опухолевого процесса. Определение резектабельности опухолевого процесса — первый шаг в лечении РПЖ. Несмотря на прогресс в онкологии, ни один из методов клинического, лабораторного и инструментального исследования не в состоянии ответить на все вопросы, отсутствует четкий консенсус в использовании методов визуализации опухолей ПЖ на ранней стадии.

Методы диагностики РПЖ делятся на неинвазивные и инвазивные. К первым относят УЗИ, КТ, МРТ, лабораторные методы диагностики. Инвазивные методы включают эндоскопическую диагностику, биопсию, лапароскопию.

Биомаркеры в диагностике РПЖ. В открытой печати представлено свыше 2000 публикаций, посвященных роли маркеров в диагностике РПЖ. Однако до сих пор нет ни одного маркера, ратифицированного для ранней диагностики РПЖ.

В настоящее время имеется широкий спектр серологических маркеров для диагностики РПЖ (таблица), которые можно условно разделить на четыре группы: опухолеассоциированные антигены (ОАА), сывороточные ферменты, онкофетальные антигены и прочие (эктопическая продукция гормонов, пептидов). К сожалению, большая часть маркеров обладает низкой диагностической эффективностью.

CA 19-9 (карбогидратный антиген) является золотым стандартом среди маркеров в диагностике и мониторинге РПЖ. Использование CA 19-9 в качестве диагностического маркера РПЖ рекомендовано EGTM, AGA, ASCO.

Клинические исследования, проведенные Н. Kim и соавт., основанные на анализе данных 20 517 участников, показали, что при уровне CA 19-9 выше 37 ЕД/мл показатели диагностической чувствительности и специфичности определения РПЖ составили 77 и 87% соответственно. При уровне CA 19-9 выше 100 ЕД/мл и

Серологические маркеры, применяемые для диагностики РПЖ

Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %	Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %
CA 19-9	79—81	82—90	DuPAN2	48—80	75—94
CA 50	84—78	70—85	SPan-1	81—94	75—85
CA 242	57—82	76—93	CAM17.1	67—78	76—100
CA 195	76—82	73—85	TATI	41—92	63—67
CA 125	45—57	76—78	Elastase-1	62	67
PAM4	77	95	GT II	77	85
TAG-72	45	95	Tu M2-PK	71—85	41—95
CEA	25—54	75—91	MIC-1	71—90	62—94
POA	68—81	88—96	CEACAM-1	85	98
TPA	48—96	67—85	Fecal KRAS	77	81
TPS	50—98	22—70	Alpha4GnT	76	83
Метилированная ДНК панкреатического сока				82	100

1000 ЕД/мл диагностическая специфичность была 97 и 100% соответственно.

A. C. Berger и соавт. установили, что при уровне нормальных значений CA 19-9 в сыворотке крови (до 37 ЕД/мл) медиана показателей чувствительности и специфичности составила 81 [69—93] % и 91 [76—99] % соответственно. Негативные моменты обусловлены тем, что уровень CA 19-9 зависит как от размера опухоли, так и от состояния генотипа Lewis. CA 19-9 экспрессируется только у лиц с генотипом Lewis a+/b- или Lewis a+/b+. У 5—10% людей европеоидной расы имеется генотип Lewis a-/b-. При опухолях размерами до 3 см чувствительность составляет только 55%.

Высокий уровень CA 19-9 регистрируется и при других злокачественных новообразованиях, таких как рак яичников, колоректальный, и доброкачественных процессах (холестаз, холецистит, холангит, цирроз, острый и хронический панкреатит). Уровень CA 19-9 выше нормы диагностируется у 40% пациентов, страдающих хроническим панкреатитом.

Использование маркера CA 19-9 в диагностике злокачественных новообразований ПЖ ограничено при ряде морфологических вариантов опухолей ПЖ (муцинозная кистозная опухоль, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль и др.) [13].

В настоящее время синтезированы и тестируются новые маркеры, которые обладают более высокой специфичностью и чувствительностью по сравнению с CA 19-9 — DUPAN-2, elastase-1, HIP-PAP, интегрин В1, гаптоглобин, MIC-1, MMP-7, остепонтин, мезотелин, галестин-1, гелсолин, лумикан, катепсин D, кофилин, моесин, плектин-1.

Генетические и эпигенетические маркеры. РПЖ является эпигенетическим заболеванием, протекающим на фоне прогрессирующих генетических нарушений. Было показано, что мутации в генах *KRAS* и *TP53* можно использовать в качестве современного диагностического пособия, их можно определять не только в крови, но и в образцах панкреатического сока.

Эпигенетические маркеры — метилирование генов (DNA methylation) и микро-РНК (micro-RNAs) — активно изучаются в последнее время в качестве биомаркеров в диагностике РПЖ. Недавно были идентифицированы два новых гена (*BNC1* и *ADAMTS1*), которые показали высокую частоту метилирования при PanIN-3 (100%) и РПЖ I стадии (97%). Эти маркеры могут быть определены в сыворотке крови пациентов с РПЖ с чувствительностью и специфичностью для *BNC1* — 79 и 89%, для *ADAMTS1* — 48 и 92%, для обоих маркеров — 81 и 85% соответственно [11].

В настоящее время в диагностике РПЖ большое внимание уделяется роли малых не кодирующих белок молекул РНК (микро-РНК). N. A. Schultz и соавт. установили различия в уровне экспрессии 38 микро-РНК у пациентов, страдающих РПЖ, хроническим панкреатитом, и здоровых лиц. Предложены две диагностические панели — I и II по 4 (miR-145, miR-150, miR-223, miR-636) и 10 микро-РНК (miR-26b, miR-34a, miR-122, miR-126*, miR-145, miR-150, miR-223, miR-505, miR-636, miR-885.5p), которые были апробированы у пациентов с РПЖ стадий IA—IIB. Показатели AUC для панели I и II составили 0,80 и 0,91, а с учетом данных уровня CA 19-9 — 0,83 и 0,91 соответственно [7].

Инструментальная диагностика. УЗИ — широкодоступная неинвазивная относительно

недорогая методика получения изображений. УЗИ отводится роль первичной диагностики заболеваний органов брюшной полости, на основании которой планируется дальнейшее обследование пациента (скрининговый тест).

По данным ряда авторов, чувствительность трансабдоминального УЗИ в диагностике РПЖ составляет 48—89%, специфичность — 40—91%, точность — 46—64%, точность предиктивного отрицательного и положительного ответов — 92 и 100%. Опухоли размерами менее 1 см и более 3 см диагностируются в 50,0 и 95,8% случаев соответственно. Эффективность УЗИ в стадировании РПЖ относительно низкая: чувствительность в отношении статуса регионарных лимфоузлов — в пределах 8—57%. В одной трети случаев возникают трудности в трактовке заключительного диагноза, которые связаны с профессионализмом специалиста, техникой, конституциональными особенностями пациента (наличие асцита, полнота, пневмотизация кишечника) [14].

Использование дуплексного сканирования позволяет получить дополнительную информацию о прилежащих сосудах, изучать кровоток для уточнения характера очагового поражения ПЖ на основании оценки васкуляризации. По данным ряда авторов, чувствительность метода составляет 50—94%, специфичность — 80—100%, точность — 81—95%, точность предиктивного отрицательного и положительного ответов — 79 и 88% соответственно [15].

По данным М. Носке и соавт., применение контрастных препаратов (definity, imagent, sonoVue, sonavist, levovist, albunex и др.) при УЗИ повышает качество исследования (чувствительность 91%, специфичность 93%, положительный и отрицательный предиктивный ответ 100 и 88% соответственно).

N. Vaarig и соавт. показали, что благодаря использованию контрастных препаратов при УЗИ с доплером увеличивается диагностическая чувствительность с 73,2 до 91,1%, специфичность — с 83,3 до 93,3%, точность ответа — до 92%.

По данным ряда авторов, показатели чувствительности, специфичности и точности УЗИ в диагностике инвазии опухоли в воротную и верхнебрыжеечную вены составили 50—94%, 72,7—100% и 81—95% соответственно. Применение сонографических контрастных препаратов позволяет диагностировать опухоли ПЖ менее 2 см с чувствительностью 95% [16].

M. Tadic и соавт. установили, что выполнение тонкоигольной биопсии под УЗИ-контролем повышает точность диагноза: чувствительность и специфичность в диагностике опухолей ПЖ до 3 см составляют 68 и 100%, точность предиктивного положительного и отрицательного ответов — 100 и 73% соответственно, диагностическая точность — 83%.

КТ является золотым стандартом в диагностике РПЖ. В последние десятилетия технологические новации позволили улучшить диагностическую точность КТ в стадировании опухолевого процесса, так как злокачественные опухоли ПЖ являются гиповаскулярными образованиями и четкая визуализация изображения возможна при использовании контрастных веществ. Диагностическая чувствительность (77%), специфичность (100%) и точность (73%) нативного КТ низкая, что не позволяет четко установить распространенность опухолевого процесса [17].

Спиральная КТ с внутривенным контрастированием позволяет получить высокую разрешающую способность изображения, а также визуализацию опухоли по отношению к артериальным и венозным сосудам, диагностировать на ранних стадиях, проводить более точное стадирование. В соответствии с рекомендательным консенсусом III конференции EORTC (Санкт-Галлен, 2016), панкреатический протокол КТА-исследования с субмиллиметровыми срезами является наиболее предпочтительным методом (92% членов-панелистов) в диагностике РПЖ по сравнению с МРТ и/или эндо-УЗИ. По данным большинства авторов, диагностическая чувствительность составляет 63—94%, специфичность — 35—93%, точность предиктивного отрицательного и положительного ответов — 12—49 и 89—99% соответственно, точность правильного диагноза — 70—88% (при наличии механической желтухи — 53—81%, при отсутствии — 65—93%). При опухолях размером менее 2 см чувствительность и специфичность — 77 и 100% соответственно. КТ является хорошим методом оценки вовлечения сосудов в опухолевый процесс, точность которого составляет 90%. Диагностическая точность метода в определении метастатического поражения регионарных лимфоузлов — 42—58%, чувствительность — 19—37%, специфичность — 60—92%, точность предиктивного отрицательного и положительного ответов — 34—67 и 47—83% соответственно [18].

Следует отметить, что, несмотря на достигнутые успехи в КТ-диагностике, 11% случаев РПЖ остаются нераспознанными вследствие слабого градиента накопления контрастного вещества между опухолью и здоровой тканью ПЖ [19].

МРТ используется в случаях получения неопределенных данных при УЗИ- и КТ-исследовании. В качестве контрастного вещества применяют гадолиний. К. Takakura и соавт. при сравнении методов МРТА и КТА не выявили преимуществ использования их в диагностике РПЖ — показатели диагностической чувствительности составили 84 и 86% соответственно.

Объединение методов не увеличивает качество диагностики РПЖ. Следует отметить, что дополнительные косвенные признаки при МРТ-исследовании позволяют лучше диагностировать кистозные опухолевые поражения ПЖ. Выбор метода диагностики РПЖ зависит от материальной базы учреждения и определенных клинических ситуаций (МРТ противопоказана при наличии металлических изделий в организме пациента (кардиостимулятор), аллергической реакции на контрастное вещество).

МРТ ХПГ используется в качестве полезного дополнения к другим методам рентгенологической диагностики. Диагностическая информация, получаемая при выполнении МРТ ХПГ, соответствует данным ЭРТ ХПГ. Показатели чувствительности и специфичности составляют 97 и 84% соответственно [20].

В проспективных исследованиях показано, что МРТ ХПГ превосходит КТ в дифференциальной диагностике доброкачественного и злокачественного характера опухолевого процесса — показатели чувствительности, специфичности и точности составили 92 и 76%, 85 и 69%, 90 и 75% соответственно, а также в точности поражения (95% против 88%) и интактности (79% против 50%) воротной вены [21].

Роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике и стадировании РПЖ остается неясной, нет единого согласия в вопросах диагностической эффективности ПЭТ по сравнению с КТА. По данным E. Singer и соавт., чувствительность и специфичность ПЭТ при позитивных данных КТ — 92 и 68%, при негативных — 73 и 86% соответственно. При высоком содержании глюкозы в сыворотке крови увеличивается число ошибочных результатов ПЭТ [22].

В исследованиях, проведенных S. Heinrich и соавт., показана эффективность ПЭТ-КТ-исследования. По данным авторов, показатели диагностической чувствительности и специфичности составили 89 и 93% для ПЭТ-КТ и только 69 и 21% соответственно для КТ. Результаты в пользу эффективности ПЭТ-КТ при стадировании опухоли и определении отдаленных метастазов также выявлены при сравнении КТ-ангиографии и УЗИ (показатели чувствительности — 89% против 56%, специфичности — 100% против 95% соответственно). Показано, что после выполнения ПЭТ или ПЭТ-КТ в 12—69% случаев была изменена стратегия лечения пациентов с РПЖ. По данным исследования S. Heinrich и соавт., основанного на анализе данных 46 пациентов, выполнение ПЭТ-КТ достоверно улучшило диагностику отдаленных метастазов на 32% [23].

По данным японских исследователей, чувствительность ПЭТ-КТ выше КТ с контрастированием (92% против 88%) как при диагностике РПЖ, так и выявлении метастазов в кости (100% против 12%). Однако эффективность КТ-исследования была выше ПЭТ-КТ при диагностике сосудистой инвазии (100% против 22%), оценке состояния регионарных лимфатических узлов (78% против 57%), диагностике диссеминатов (57% против 42%) и метастазов в печени (73% против 52%) [24].

Лечение

Алгоритм лечения пациентов, страдающих РПЖ, зависит от стадии опухолевого процесса. С клинической и практической точек зрения РПЖ делится на три категории: 1) локализованные хирургически резектабельные; 2) местнораспространенные нерезектабельные; 3) метастатические опухоли. Между первой и второй группами имеются опухоли, которые называются погранично-резектабельными (ПРРПЖ) и которые нуждаются в тщательной оценке возможности выполнения хирургического вмешательства вследствие вовлечения в опухолевый процесс сосудов (сосудов чревного ствола, печеночной артерии, верхнебрыжеечной артерии и вены, портальной вены) [25].

Стадия I и II (локализованный хирургически резектабельный РПЖ). Основным методом лечения является хирургический. Локализация опухоли определяет объем хирургического вмешательства: гастропанкреатодуоденальная

(проксимальная, панкреатодуоденальная (ПДР), операция Kausch-Whipple) резекция (ГПДР), панкреатэктомия (тотальная панкреатикодуоденэктомия), дистальная (левосторонняя, корпорокаудальная или субтотальная) резекция ПЖ (ДРПЖ).

Выполнение хирургического вмешательства возможно только у 15—20% пациентов. Независимо от качества выполненной операции в 70% случаев имеется позитивный край отсечения. Показатели 5-летней выживаемости составляют 25—30% при N0 и 10% при N1-2. В течение 12 мес после операции у 80% пациентов регистрируется рецидив заболевания [26].

С целью улучшения отдаленных результатов хирургического лечения изучается роль различных режимов цитостатиков, ионизирующего излучения и их комбинации.

Адьювантная химиотерапия позволяет улучшить отдаленные результаты хирургического лечения. Ряд рандомизированных исследований показали, что проведение адьювантной химиотерапии гемцитабином или 5-фторурацилом в течение 6 мес у пациентов с РПЖ (T1-4N0-1M0) достоверно улучшало отдаленные 5-летние результаты лечения в среднем с 10 до 20% [27]. В большинстве стран мира данный подход в лечении является стандартом.

Результаты недавно проведенного в Японии мультицентрового рандомизированного исследования III фазы (JASPAC-01), в котором сравнивали адьювантную эффективность гемцитабина и S-1, показали увеличение общей 2-летней выживаемости с 53 до 70% ($p < 0,0001$) и качества жизни при применении последнего препарата. Если результаты исследования JASPAC-01 получат подтверждение эффективности S-1 на европейской популяции пациентов, то разработанный режим комбинированного лечения может стать альтернативой гемцитабину [28].

В 2016 г. на ASCO были представлены предварительные результаты мультицентрового рандомизированного исследования III фазы ESPAC-4, в котором проводилась оценка эффективности комбинации гемцитабина (1000 мг/м², дни 1-й, 8-й, 15-й) и капецитабина (1660 мг/м², дни 1—21-й) по сравнению с одним гемцитабином в адьювантном режиме. Медиана выживаемости в группе полихимиотерапии составила 28 мес, в группе монохимиотерапии — 25,5 мес (HR 0,82, $p < 0,032$) [29].

Продолжаются клинические исследования (CONKO 005 и RTOG 0848), в которых изучается эффективность комбинации эрлотиниба (ингибитор EGFR) и гемцитабина.

Влияние адьювантной лучевой, цитотоксической и химиолучевой терапии на общую выживаемость оценивалось в мультицентровом ретроспективном исследовании при анализе 955 пациентов, страдающих РПЖ (T1-4N0-1M0, R0-1). Медиана общей выживаемости составила соответственно 39,9, и 27,8 мес ($p < 0,001$) в группах с адьювантной химиолучевой терапией и без нее, 5-летняя выживаемость в группах с адьювантной химиолучевой и лучевой терапией была 41,2 и 25,7% соответственно [30].

В 2017 г. представлены результаты рандомизированного исследования II фазы PACT-15 (NCT01150630), в котором оценивалась роль предоперационной (6 курсов гемцитабина — группа А или PEXG — группа В) и периоперационной (3+3 PEXG — группа С) химиотерапии у пациентов, страдающих РПЖ I—II стадии. Одногодичная безрецидивная выживаемость и медиана в группе А составили 23% и 4,8 мес, в группе В — 50% и 12,4 мес, в группе С — 72% и 18,9 мес соответственно (А против С, $p = 0,002$). Медиана общей выживаемости в группе А — 20,4 мес, в группе В — 25,1 и не была достигнута в группе С при наблюдении в течение 33 мес. По мнению авторов, периоперационная химиотерапия позволяет улучшить результаты хирургического лечения [31].

Мини-инвазивные хирургические вмешательства. Лапароскопическая ПДР — чрезвычайно сложная операция, впервые выполнена в 1994 г. М. Gagner. Через 3 года он представил результаты 10 операций с медианой времени выполнения 8,5 ч и частотой конверсии 40% [32].

Несмотря на известные преимущества минимально инвазивного подхода, технические сложности этой операции (выполнение трех анастомозов) резко ограничили ее использование в клинической практике. Прогресс в этом направлении был медленным вследствие слабой технической оснащенности.

Основные хирургические подходы: а) общий лапароскопический подход, при котором выполняются все основные этапы данной операции; б) лапароскопический подход, при котором реконструктивный этап выполняется через мини-разрез. Большинство исследователей

указывают, что эти подходы не отличаются друг от друга. Причинами конверсии являются массивное кровотечение, спаечный процесс, вовлечение в опухолевый процесс сосудистых структур.

Преимущества — снижение интраоперационной кровопотери, более короткий послеоперационный период пребывания в стационаре, анальгезирующий эффект, быстрое восстановление функционального статуса, косметический эффект, раннее начало адьювантного лечения. С другой стороны, сохраняется большой скептицизм в отношении онкологической эффективности, а также более длительные периоды выполнения оперативного вмешательства (368—541 мин) и обучения (8—5 ч после выполнения 50 операций), большие материальные затраты.

Н. Maher и соавт. показали, что частота развития панкреатических свищей составила 20,5%, конверсии — 10,4% случаев [33].

Недавний мета-анализ включал 12 нерандомизированных исследований (только 2 из них были проспективными), 2186 пациентов, из которых у 705 проведена мини-инвазивная ПДР; у 1481 — ПДР, в 8 исследованиях изучался роботизированный подход, в 4 — лапароскопический. Время выполнения операции при мини-инвазивном способе составило 464 мин против 388 мин, тогда как объем интраоперационной кровопотери и продолжительность пребывания в стационаре уменьшились. Частота развития панкреатических свищей, R0-резекций (27,8% против 27,5%), количество удаляемых лимфоузлов, показатели послеоперационных осложнений не различались в группах исследования. Однако в группе, в которой применялся мини-инвазивный подход опухоли были меньшими по размеру. Авторы считают, что мини-инвазивные хирургические вмешательства необходимо выполнять в высокоспециализированных центрах, имеющих опыт в проведении таких операций [34].

Отдаленных результатов мини-инвазивных вмешательств очень мало. По данным С. Palanivelu и соавт., показатели 5-летней выживаемости составили 32%, однако большинство пациентов имели ранние стадии заболевания [35].

Лапароскопическая хирургия тесно связана с умением и опытом хирурга. Исследования показали, что кривая обучения составляет не менее 50 случаев для лапароскопического под-

хода и 33 (до 80) — для роботизированного доступа [36].

М. А. Adam и соавт. считают, что для получения приемлемых результатов лечения необходимо выполнить не менее 22 мини-инвазивных вмешательств в год [37].

Спустя более двух десятилетий минимально инвазивная ПДР по-прежнему является предметом обсуждения. Прежде чем широко использовать этот хирургический подход, необходимо убедиться в том, что онкологическая безопасность и эффективность четко представлены в контролируемых рандомизированных исследованиях [38].

Лапароскопическая дистальная резекция ПЖ. Данная операция выполняется чаще, является безопасной процедурой, так как не требует формирования анастомозов. Самый большой мета-анализ по данной теме, в которой проанализированы результаты лапароскопической дистальной резекции ПЖ у 3000 пациентов был проведен М. Nakamura и Н. Nakashima. Авторы показали, что лапароскопический подход является приемлемым вариантом лечения при доброкачественных и некоторых вариантах злокачественных опухолей [39].

По данным мета-анализа, проведенного R. Venkat и соавт., частота выполнения R0-резекций существенно не различалась при проведении лапароскопического подхода (95%) и открытой (91%) ПДР ($p=0,27$) [40].

В последнее время набирает популярность роботизированный подход к ДРПЖ. В 2001 г. Р. С. Giulianotti впервые выполнил ДРПЖ с роботизированной поддержкой. У 8 пациентов послеоперационные осложнения были зарегистрированы в 37,5%, послеоперационная летальность — в 1 (12,5%) случае. Медиана времени выполнения операции составила 270 мин [41].

М. Daouadi и соавт. представили результаты ретроспективного исследования лапароскопического ($n=94$) и робот-ассистированного ($n=94$) подходов. Частота конверсии — 16% против 0%, время выполнения операции — 371 мин против 293 мин [42].

Показано, что использование робот-ассистированного ($n=20$) подхода по сравнению с открытым хирургическим вмешательством ($n=67$) привело к увеличению продолжительности вмешательства (491,5 мин против 264,9 мин), снижению кровопотери (247,0 мл

против 774,8 мл) и нахождению в стационаре (13,7 сут против 25,8 сут). Конверсия составила 5%, риск развития панкреатических свищей — 35% случаев. Достоверные различия в частоте R0-резекций, послеоперационные осложнения и летальность не выявлены [43].

По данным H. Hwang и соавт., сохранить селезенку удавалось в 65, 12 и 29% случаях при выполнении роботизированной, лапароскопической и открытой ДРПЖ соответственно [44].

V. K. Nagula и соавт. предложили гибридный подход к выполнению ДРПЖ, объединяющий использование лапароскопии и робототехники: ревизию и мобилизацию комплекса проводят лапароскопическим методом, а реконструктивный этап — роботизированным [45].

Роботизированный подход — реальность нашего времени, важными преимуществами которого по сравнению с открытыми и лапароскопическими операциями являются безопасность, сокращение сроков пребывания в стационаре, низкая частота возникновения осложнений [46].

В Кокрановском обзоре, представленном D. Riviere и соавт., основанном на анализе 11 исследований у 1506 пациентов, из них у 353 проведена лапароскопическая ДРПЖ, у 1153 — открытая ДРПЖ, показано, что непосредственные и отдаленные результаты лечения были очень неточными и поэтому не сформулированы заключительные выводы об осуществимости и безопасности выполнения мини-инвазивных хирургических вмешательств. Пациенты раньше получали адъювантную терапию (70 сут против 96 сут), однако это не повлияло на различия показателей медианы выживаемости (26 мес против 25 мес) [47].

Несмотря на 20-летний опыт применения и внедрение в протоколы лечения лапароскопической ДРПЖ, результаты рандомизированных исследований отсутствуют. В настоящее время проводится только два мультицентровых исследования — голландское LEOPARD-1 и шведское LAPOR [48].

Неoadъювантная терапия ПР РПЖ. Высокая частота рецидива заболевания и неудовлетворительные отдаленные результаты хирургического лечения РПЖ обусловлены высокой частотой резидуальных опухолевых клеток, переневральной инвазией, вовлечением в опухолевый процесс лимфатических узлов.

Сегодня отсутствуют окончательные результаты контролируемых проспективных исследований, однако достигнут консенсус относительно того, что неoadъювантная терапия оказывает положительное влияние при ПР РПЖ и местнораспространенном нерезектабельном РПЖ (МРН РПЖ) за счет увеличения резектабельности и частоты выполнения R0-резекций [49].

M. Katz и соавт. проанализировали 160 пациентов с ПР РПЖ, которые получали комбинированное лечение с неoadъювантным воздействием (химиотерапия, лучевая и химиолучевая терапия). У 125 (78%) пациентов неoadъювантное лечение проведено в полном объеме, у 66 (41%) выполнено хирургическое вмешательство. Медиана выживаемости составила 40 мес в группе комбинированного лечения и 13 мес у пациентов без хирургического вмешательства [50].

Результаты мета-анализа, выполненного S. Gillen и соавт., включающего 111 исследований (n=4394) показали, что при моно- и полихимиотерапии в предоперационном периоде хирургические вмешательства проведены у 81 и 66% пациентов соответственно, при этом полные и частичные ответы опухоли зарегистрированы в 2,2 и 25,8% случаях против 5,3 и 34,7% соответственно [51].

Хотя в настоящее время оптимальные протоколы неoadъювантной химиотерапии отсутствуют, есть надежда на то, что полихимиотерапия с применением современных лекарственных средств, таких как наб-паклитаксел совместно с гемцитабином, схемы FOLFIRINOX, позволившие увеличить резектабельность опухолевого процесса более чем у 20% пациентов с МРН РПЖ, будет эффективна у пациентов с ПР РПЖ. В настоящее время проводится проспективное рандомизированное исследование II фазы NAC-GA (NCT02926183), целью которого является оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии по схеме «наб-паклитаксел+гемцитабин» [52], а также совместного применения химиотерапии в схеме FOLFIRINOX и лучевой терапии (NCT01560949, NCT01591733).

На ESMO 2017 представлены ретроспективные результаты лечения пациентов, страдающих МРН РПЖ (n=97) и ПР РПЖ (n=106), которые проходили лечение в 23 центрах Франции (AGEO/FRENCH-группа). Протокол лечения

включал проведение индукционной химиотерапии FOLFIRINOX (i-FLX) в среднем 6 курсов (1—30), затем химиолучевой терапии (ХЛТ) 54 [45—59] Гр и хирургического вмешательства. Послеоперационные осложнения (степень III—IV) и летальность составили 19,7 и 3,4% соответственно. Проведение индукционной химиотерапии позволило увеличить количество R0-резекций по сравнению с ХЛТ (89,2% против 76,2%; $p=0,01$). Гистологический полный (pT0N0) и значительный (pT0-1N0) ответы зарегистрированы у 11 и 23% пациентов соответственно, что достоверно выше, чем при проведении только ХЛТ (16,0% против 5,1%, $p=0,009$ и 32% против 13,4%, $p=0,001$). При медиане наблюдения 34,4 мес рецидив заболевания диагностирован в 58,1%, летальные исходы — в 37,4% случаев. Медиана беспрогрессивной и общей выживаемости составила 16,7 (95% CI: 12,7—20,7) (19,0 против 13,3 мес, $p=0,17$) и 46,7 мес (95% CI: 37,7—55,7) (62,9 против 35,0 мес, $p=0,028$) соответственно. Авторы исследования считают, что есть все основания для проведения проспективного рандомизированного исследования [53].

Стадия III (MPH РПЖ). На долю MPH РПЖ без отдаленных метастазов, но с вовлечением крупных сосудистых структур и регионарных лимфатических узлов приходится 30—40% случаев. Для данной категории пациентов характерны неудовлетворительные отдаленные результаты лечения, отсутствие объективного эффекта от комбинированного и комплексного подхода, спорные вопросы алгоритма диагностики и лечения.

Комплексное лечение, включающее проведение неoadъювантной химиотерапии (2—3 курса) гемцитабином, оценку эффекта, рестадирование и при отсутствии отдаленных метастазов ХЛТ на фоне гемцитабина (54%) или 5-фторурацила (22%), позволяет у 33% пациентов выполнить хирургическое лечение с медианой общей выживаемости 20,5 мес, в случаях невозможности — только 10,5 мес. Однако данное лечение сопровождается более выраженной токсичностью и увеличением риска развития периоперационных осложнений [54].

В исследовании LAP 07 (NCT00634725) проводилась сравнительная оценка эффективности химиолучевой и химиотерапии гемцитабином (с эрлотинибом или без него) после 4 мес лечения у пациентов с MPH РПЖ. При наблюдении в

течение 36 мес медиана выживаемости пациентов составила 16,5 мес в группе химиотерапии и 15,3 мес в группе ХЛТ ($p=0,83$) [55].

Эффективность современных режимов химиотерапии FOLFIRINOX, гемцитабин+наб-паклитаксел при лечении метастатического РПЖ явилась основанием для их применения у пациентов с MPH РПЖ.

В ретроспективном исследовании, проведенном J. Faris и соавт., при лечении 22 пациентов с MPH РПЖ использовался режим FOLFIRINOX, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 11,7 мес, у 5 (23%) пациентов выполнена R0-резекция после проведения ХЛТ. Высокая частота рецидива и токсичности зарегистрирована в 32% случаев, что указывает на трудности в выборе адекватного лечения у данной категории пациентов [56].

На ASCO 2017 представлены промежуточные результаты мультицентрового проспективного исследования II фазы LAPACT (NCT02301143). Применение индукционной химиотерапии (6 курсов наб-паклитаксела+гемцитабина) с последующей ХЛТ у 101 пациента с MPH РПЖ позволило контролировать болезнь в 82% (PR — 35%) случаев с приемлемой токсичностью [57].

Стадия IV (метастатический РПЖ (60—70%)). Хирургические вмешательства выполняются только с паллиативной целью. Гемцитабин — стандарт химиотерапии с 1997 г., когда было показано улучшение общей одногодичной выживаемости по сравнению с 5-фторурацилом с 2 до 18%.

В ряде рандомизированных исследований изучалась эффективность совместного применения гемцитабина с другими цитостатиками (иринотекан, оксалиплатин, бевацизумаб и др.). В большинстве этих исследований не было выявлено достоверной эффективности предложенных схем по сравнению с использованием одного только гемцитабина.

Клинически значимый эффект достигнут при совместном применении гемцитабина с эрлотинибом, препаратом S-1, наб-паклитакселом и схемы FOLFIRINOX.

Гемцитабин+эрлотиниб. Эффективность данной схемы показана в рандомизированном исследовании III фазы (NCIPA.3) при анализе лечения 569 пациентов. Одногодичная выживаемость и медиана общей выживаемости составили 23% (6,2 мес) при использовании

эрлотиниба и гемцитабина и 17% (5,9 мес) при применении только гемцитабина ($p=0,038$). Следует отметить, что добавление эрлотинаба сопровождалось усилением токсичности проводимого лечения и 6 летальными исходами. FDA одобрено использование эрлотиниба для лечения метастатического РПЖ с 2005 г.

Гемцитабин+S-1. По данным исследований II фазы, эта комбинация цитостатиков позволила увеличить медиану общей выживаемости по сравнению с монокимиотерапией гемцитабином с 7,9 до 12,5 мес [44].

В рандомизированном исследовании III фазы (GEST), проведенном в Тайване и Японии ($n=834$), показано, что медиана общей выживаемости при лечении гемцитабином, S-1 и гемцитабином+S-1 составила 8,8, 9,7 и 10,1 мес соответственно. В этом исследовании не выявлено достоверного улучшения лечения при использовании комбинации «гемцитабин+S-1» по сравнению с одним гемцитабином ($p=0,15$). Исследования по изучению эффективности S-1 у пациентов европейской популяции отсутствуют.

Гемцитабин+наб-паклитаксел. Эффективность данной комбинации установлена в открытом рандомизированном исследовании III фазы (MPACT), в котором проведен сравнительный анализ лечения с использованием наб-паклитаксела и гемцитабина ($n=431$) и только одного гемцитабина ($n=430$). Медиана общей выживаемости составила 8,5 и 6,7 мес ($p<0,001$), годовичная выживаемость — 35 и 22%, 2-летняя — 9 и 4% соответственно.

FOLFIRINOX. Эта новая схема полихимиотерапии значительно превышает по своей эффективности существовавшие до этого времени цитостатики. Т. Сонгоу и соавт. при анализе лечения 342 пациентов показали, что применение FOLFIRINOX по сравнению с гемцитабином позволило улучшить медиану общей выживаемости с 6,8 до 11,1 мес ($p<0,001$), медиану, свободную от прогрессирования, — с 3,3 до 6,4 мес ($p<0,001$) соответственно. Общая (6, 12 и 18 мес) выживаемость в группе с FOLFIRINOX составила — 75,9, 48,4 и 18,6%, в группе с гемцитабином — 57,6, 20,6 и 6,0% соответственно. Ухудшение качества жизни в течение 6 мес отмечали 31 и 66% пациентов при использовании FOLFIRINOX и гемцитабина соответственно [59]. Серьезные токсические осложнения чаще регистрировали в группе FOLFIRINOX.

Контактная информация:

Шмак Андрей Иванович — д. м. н., зав. лабораторией абдоминальной онкопатологии.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

223040, Минский район, агр. гор. Лесной, 2,; сп. тел. +375 17 389-95-77.

Участие авторов:

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

Сбор и обработка материала: А. И. Ш., Ф. В. Е., М. Ю. Р.

Статистическая обработка данных: А. И. Ш., Е. П. М., М. Ю. Р., А. В. Е.

Написание текста: А. И. Ш., Ф. В. Е., Е. П. М., А. А. К.

Редактирование: А. И. Ш., Е. П. М., А. В. Е.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013. Accessed 2016-03-04.
2. Malvezzi M., Carioli G., Bertuccio P., et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 725—31.
3. Ma J., Siegel R., Jemal A. Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970—2009. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2013; 105: 1694—700.
4. Malvezzi M., Carioli G., Bertuccio P., et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann. Oncol.* 2017; 28(5):1117—23.
5. Coleman M. P., Forman D., Bryant H., et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995—2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet.* 2011; 377: 127—38.
6. Yachida S., Jones S., Bozic I., et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature.* 2010; 467: 1114—7.
7. Schultz N. A., Dehlendorf C., Jensen B. V. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA.* 2014; 311: 392—404.
8. Cooper C. L., O'Toole S. A., Kench J. G. Classification, morphology and molecular pathology of premalignant lesions of the pancreas. *Pathology.* 2013; 45: 286—304.
9. Neureiter D., Jager T., Ocker M., Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: Pathophysiology and novel treatment aspects. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(24): 7830—48.
10. Kanda M., Matthaei H., Wu J., et al. Presence of somatic mutations in most early stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology.* 2012; 142: 730—3.
11. Yi J. M., Guzzetta A. A., Bailey V. J. Novel methylation biomarker panel for the early detection of pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 6544—55.
12. Canto M. I., Harinck F., Hruban R. H., et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2013; 62: 339—47.
13. Tanaka M., Chari S., Adsay V., et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol.* 2006; 6: 17—32.
14. Gandolfi L., Torresan F., Solmi L., Puccetti A. The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases. *Eur. J. Ultrasound.* 2003; 16: 141—59.

15. Ricketts S., Unkrodt K., Neye H., et al. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 37: 1313—20.
16. Calculli L., Casadei R., Amore B., et al. The usefulness of spiral computed tomography and colour-Doppler ultrasonography to predict portal-mesenteric trunk. *Radiol. Med.* 2002; 104(4): 307—15.
17. Scaglione M., Pinto A., Romano S., et al. Using multidetector row computed tomography to diagnose and stage pancreatic carcinoma: the problems and the possibilities. *JOP.* 2005; 13(6): 1—5.
18. Thomas J., Reith V. W., Rummeny E. J. *Diagnostic and Interventional Radiology (Eds.)* Berlin, Heidelberg; Springer-Verlag. 2016: 1140.
19. Granata V., Fusco R., Catalano O., et al. De Lutio di Castel guid one Multidetector computer tomography in the pancreatic adenocarcinoma assessment: an update Granata et al. *Infect. Agents Cancer.* 2016; 11: 57.
20. Adamek H. E., Albert J., Breer H., et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Lancet.* 2000; 356: 190—3.
21. Andersson M., Kostic S., Johansson M., et al. MRI combined with MR cholangiopancreatography versus helical CT in the evaluation of patients with suspected periampullary tumors: a prospective comparative study. *Acta Radiol.* 2005; 46: 16—27.
22. Singer E., Gschwantler M., Plattner D., et al. Differential diagnosis of benign and malignant pancreatic masses with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 19: 471—8.
23. Heinrich S., Goerres G. W., Schafer M., et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann. Surg.* 2005; 242: 235—43.
24. Wakabayashi H., Nishiyama Y., Otani T., et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 64—9.
25. Vauthey J. N., Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: rationale and overview of the conference. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 1725—26.
26. Lim K. H., Chung E., Khan A., et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? *Oncologist.* 2012; 17: 192—200.
27. Goodman M. D., Saif M. W. Adjuvant therapy for pancreatic cancer. *JOP.* 2014; 15: 87—90.
28. Uesaka K., Boku N., Fukutomi A., et al. JASPAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine. *Lancet.* 2016; 388: 248—57.
29. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P., et al. ESPAC-4: a multicenter, international, open label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine and capecitabine, versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (abstr. LBA 4006).
30. Morganti A. G., Falconi M., Van Stiphout R. G., et al. Multiinstitutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90: 911—7.
31. Reni M., Zanon S., Balzano G. R., et al. 736P Randomized phase 2 trial of peri- or post-operative chemotherapy in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017)* Madrid, 2017. 2017; 28 (Suppl. 5).
32. Gagner M., Palermo M., Laparoscopic Whipple procedure: review of the literature. *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* 2009; 16: 726.
33. Maher H., Jin W., Mou Y., Davies H. The prospective of laparoscopic pancreaticoduodenectomy for cancer management. *Chin. Clin. Oncol.* 2017; 6(1): 8.
34. Pedziwiatr M., Malczak P., Pisarska M., et al. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy. *Langenbecks Arch. Surg.* 2017; 8: 408—11.
35. Palanivelu C., Takaori K. International summation laparoscopic pancreatic resection (ISLPR) «Coimbatore summit statements». *Surg. Oncol.* 2018; 27(1): A10—5.
36. Liao C. H., Liu Y. Y., Wang S. Y., et al. The feasibility of laparoscopic pancreaticoduodenectomy — a stepwise procedure and learning curve. *Langenbecks Arch. Surg.* 2016; 6: 325—30.
37. Adam M. A., Thomas S., Youngwirth L., et al. Denying a hospital volume threshold for minimally invasive pancreaticoduodenectomy in the United States. *JAMA.* 2017; 152: 336—42.
38. Michal Pe. Dziwiatr I. Piotr Malczak L. Minimally invasive pancreatic cancer surgery: What is the current evidence? *Med. Oncol.* 2017; 34: 125.
39. Nakamura M., Nakashima H. Laparoscopic distal pancreatectomy and pancreatoduodenectomy: is it worthwhile? A meta-analysis of laparoscopic pancreatectomy. *J. Hepatobil. Pancreat. Sci.* 2013; 20(4): 421—8.
40. Venkat R., Edil B. H., Schulick R. D., et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 2012; 255: 1048—59.
41. Gulianotti P. C., Sbrana F. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery: single-surgeon experience. *Surg. Endosc.* 2010; 24: 1646—57.
42. Daouadi M., Zureikat A. H., Zenati M. S., et al. Robot-assisted minimally invasive distal pancreatectomy is superior to the laparoscopic technique. *Ann. Surg.* 2013; 257(1): 128—32.
43. Lai E. C., Yang G. P., Tang C. N. Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy. *Int. J. Surg.* 2012; 10: 475—9.
44. Hwang H. K., Kang C. M., Chung Y. E., et al. Robot-assisted spleen-preserving distal pancreatectomy: a single surgeon's experiences and proposal of clinical application. *Surg. Endosc.* 2013; 27(3): 774—81.
45. Narula V. K., Mikami D. J., Melvin W. S. Robotic and laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a hybrid approach. *Pancreas.* 2010; 39: 160—4.
46. Lianos G. D., Christodoulou D. K., Katsios K. H., Glantzounis G. K. Minimally invasive surgical approaches for pancreatic adenocarcinoma. *J. Gastrointest. Canc.* 2017; 48: 129—34.
47. Riviere D., Gurusamy K. S., Kooby D. A., et al. Laparoscopic Versus Open Distal Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. Chichester, UK: Wiley; 2016.
48. Thijs de Rooij, Jony van Hilst, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD): study

protocol for a randomized controlled trial. *Trials*/2017. PMID: PMC5385082.

49. Alamo J. M., Марн L. M., Suarez G. Improving outcomes in pancreatic cancer: key points in perioperative management. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 14237—45.

50. Katz M. H., Pisters P. W., Evans D. B., et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 206: 833846.

51. Gillen S., Schuster T., Meyer ZumBuschenfelde C., et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoSMed.* 2010; 7: e1000267.

52. Okada K. I., Shimokawa T., Hirono S. M., et al. 768TiP A prospective multicenter, phase II trial (NAC-GA trial) to evaluate the effect of neoadjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine therapy on overall survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017). Madrid. 2017; 28 (Suppl. 5).

53. Pietrasz D., Turrini O., Vendrely V., et al. Terrebbonne Preoperative chemoradiotherapy after induction FOLFIRINOX improve R0 resection margins rate and histological response in patients secondary resected in borderline or locally advanced pancreatic Adenocarcinoma (727P) Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) Madrid. 2017; 28 (Suppl. 5).

54. Laurence J. M., Tran P. D., Morarji K., et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 2011; 15: 2059—69.

55. Hammel P., Huguet F., Van Laethem J., et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 month of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase-III LAP 07 study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (IN suppl.).

56. Faris J. E., Blaszkowsky L. S., Mc Dermott S., et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. *Oncologist.* 2013; 18: 543548.

57. Philip P. A., Lacy J., Portales F., et al. 622PD nab-Paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) for patients (Pts) with locally advanced pancreatic cancer (LAPC): Interim efficacy and safety results from the Phase 2 LAPACT Trial. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017). 2017, Madrid, Spain. 2017; 28: Suppl. 5.

58. Sudo K., Nakamura K., Yamaguchi T. S-1 in the treatment of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 15110—8.

59. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 18171825.

Поступила 08.12.17.



О. П. МАТЫЛЕВИЧ

ОРГАНосоХРАНяЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ НА РАННИХ СТАДИЯХ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

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

Цель исследования. Разработать алгоритм комплексного обследования пациенток, страдающих раком шейки матки (РШМ) на ранних стадиях, для последующего проведения органосохраняющего лечения, оценить влияние данного метода на лечение РШМ и репродуктивную функцию.

Материал и методы. Исследованы данные 54 пациенток в возрасте от 22 до 43 лет (медиана — 31 год) со стадиями РШМ: IA1 (LVSI+) — у 6 (11%), IA2 — у 14 (26%), IB1 — у 30 (56%), IIA1 — у 4 (7%). Распределение пациенток по виду выполненной органосохраняющей операции: 10 (19%) — проведено ультраминимальное радикальное оперативное вмешательство (ампутация шейки матки, тазовая лимфаденэктомия), 37 (68%) — радикальная абдоминальная трахелэктомия, 7 (13%) — комплексное лечение. Статистическая обработка результатов исследования выполнена в соответствии с требованиями доказательной медицины.

Результаты. Разработан алгоритм комплексного обследования, включающий комплекс диагностических мероприятий, последовательность их проведения и правила принятия решений для пациенток — кандидаток на органосохраняющее лечение. У 87% пациенток, отобранных на дооперационном этапе, удалось сохранить орган. Скорректированная и общая 3-летняя выживаемость составила 100% (SE 2,0%) при медиане времени наблюдения 22,1 [9,5—75,2] мес. Репродуктивные результаты оценены у 19 пациенток. Беременность наступила у 3 (16%): у 2 (11%) она закончилась родами, у 1 пациентки произошел выкидыш на сроке беременности 16 нед.

Заключение. Применение разработанных в настоящем исследовании алгоритма комплексного обследования и органосохраняющих технологий для лечения пациенток, страдающих РШМ IA1—IB1 и IIA1 стадий, позволяет существенно улучшить результаты лечения заболевания, сохранить репродуктивную функцию, а у 87% пациенток — орган, и повысить качество жизни пролеченных женщин.

Ключевые слова: рак шейки матки, алгоритм обследования, органосохраняющее лечение, онкологические результаты, репродуктивные результаты.

Objective. To develop an algorithm for the comprehensive examination of patients with early cervical cancer for future organ-preserving treatment, to evaluate oncological and reproductive results of this method.

Materials and methods. The study was based on data of 54 patients aged 22 to 43 years (median – 31 years) with the following stages of cervical cancer: IA1 (LVSI+) — 6 (11%) patients, IA2 — 14 (26%) persons, IB1 — 30 (56%) women, IIA1 — 4 (7%) patients. The patients were distributed according to the type of the performed fertility-sparing surgery: 10 (19%) patients had been performed ultraminimal radical surgeries (cervical amputation, pelvic lymphadenectomy), 37 (68%) women— radical abdominal trachelectomies, 7 (13%) patients had undergone complex modality treatment. Statistical processing of the study results was carried out in accordance with the evidence-based medicine requirements.

Results. An algorithm for complex examination including a set of diagnostic measures, the sequence of conducting them, and the rules of decision making for female candidates for organ-preserving treatment was developed. In 87% of patients selected at the preoperative stage, the organ was preserved. The adjusted and the overall 3-year survival was 100% (SE 2.0%) with the median follow-up duration of 22.1 months (9.5 months to 75.2 months). The reproductive outcomes were evaluated in 19 patients. Pregnancy occurred in three (16%) women, in two (11%) women it ended in childbirth, one patient had a miscarriage in the gestation period of 16 weeks.

Conclusion. Application of the comprehensive survey and organ-preserving technologies developed for treating patients with cervical cancer at IA1-IB1, IIA1 stages developed in this study allows achieving high oncological and reproductive outcomes, retain the organ in 87% of patients, and improve the quality of life of the treated women.

Key words: cervical cancer, examination algorithm, organ-preserving treatment, oncological results, reproductive outcomes.

HEALTHCARE. 2018; 6: 49—56.

ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF EARLY CERVICAL CANCER

O. P. Matylevich

Среди всех онкогинекологических заболеваний, диагностируемых у женщин в репродуктивном возрасте, наибольшая доля принадлежит раку шейки матки (РШМ) [1—5]. Результаты ми-

ровых статистических исследований свидетельствуют о неуклонном увеличении частоты выявления РШМ у молодых женщин [6, 7]. В Республике Беларусь пик заболеваемости за

последние 5 лет сместился к более молодому возрасту, а общее увеличение заболеваемости произошло за счет лиц в возрасте от 30 до 45 лет [8].

Вместе с тем в последние годы в развитых странах отмечается четкая тенденция увеличения возраста наступления первой беременности [9]. Аналогичная тенденция имеет место и в нашей стране. Так, по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, в 2015 г. средний возраст женщины при рождении первого ребенка составил 28,6 года, в городе — 29 лет, в сельской местности — 27,4 года. В этих условиях трудно переоценить в лечении пациенток с РШМ на ранних стадиях значение органосохраняющих технологий, обеспечивающих сохранение детородной функции и высокое качество жизни [10].

Материал и методы

Для анализа эффективности предложенных органосохраняющих методов лечения в проспективное исследование, в соответствии с разработанным методом отбора по результатам дооперационного обследования, включены 54 пациентки с РШМ IA1 (LVSI+), IA2, IB1 и IIA1 стадий.

Медиана возраста пациенток составила 31 [22—43] год, интерквартильный диапазон 28—34 года, 82% пациенток находились в возрастной группе 25—35 лет. На момент выявления РШМ репродуктивная функция не реализована у 22 (41%) пациенток, у 32 (59%) пациенток были дети: у 24 (41%) — по 1 ребенку, у 8 (15%) — по 2. Замужем была 41 (76%) пациентка. Все женщины были заинтересованы в сохранении репродуктивной функции.

Распределение пациенток по стадиям РШМ следующее: IA1(LVSI+) — у 6 (11%), IA2 — у 14 (26%), IB1 — у 30 (56%), IIA1 — у 4 (7%).

У 42 (78%) пациенток морфологическая структура опухоли соответствовала плоскоклеточному раку, аденокарцинома выявлена у 12 (22%). По данным морфологического заключения у 28% пациенток установлена степень дифференцировки G1, у 46% — G2, у 26% — G3. Лимфососудистая инвазия LVSI+ диагностирована у 47%, ее отсутствие LVSI- — у 53%.

Сопутствующие гинекологические заболевания отмечены у 12 (22%) пациенток. У 14 (26%) женщин РШМ диагностирован в процессе выполнения различных эксцизионных процедур на

шейке матки по поводу дисплазии III степени (диатермокоагуляция, радиоволновая коагуляция, ампутация шейки матки).

Все пациентки прошли комплексное диагностическое обследование, включавшее сбор анамнестических данных, лабораторные, кольпоскопическое и патоморфологическое исследования дооперационного материала, МРТ органов малого таза.

Пациенткам, отобраным на этапе дооперационного обследования, в зависимости от степени распространенности опухоли выполнено 3 вида органосохраняющего лечения: ультраминимальная операция, радикальная абдоминальная трахелэктомия (РАТ), комплексное лечение.

Ультраминимальная операция представляла собой конизацию (ампутация) шейки матки без резекции парацервикальных тканей и тазовой лимфаденэктомии.

РАТ проводили по стандартной методике: на первом этапе применяли тазовую лимфаденэктомию, в последующем отсекали матку от ее шейки, выполняли кольпоцервикозэктомию и на завершающем этапе формировали маточно-влагалищный анастомоз.

Комплексное лечение включало использование 3 курсов неoadъювантной химиотерапии для уменьшения размеров опухоли шейки матки с целью создания условий для органосохраняющей операции. После завершения курсов оценивали эффект и принимали решение о проведении органосохраняющего оперативного вмешательства с соблюдением онкологического принципа радикализма операции. При возможности выполнения органосохраняющей операции осуществлялась РАТ.

Общая, скорректированная и безрецидивная выживаемость рассчитаны по методу Каплана — Мейера. Сравнение двух групп по выживаемости проведено по критерию log-rank; сравнение по дихотомическому показателю — по критерию χ^2 с поправкой Йетса; по количественным показателям — по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Все значения p были двухсторонними, статистически значимыми считались различия при $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Диагностический алгоритм для выбора органосохраняющего лечения при РШМ на ранних стадиях. Учитывая гетерогенность

РШМ IA1, IA2, IB1, IIA1 стадий, для выбора адекватного объема органосохраняющего хирургического вмешательства важную роль играет тщательный отбор пациенток.

На сегодняшний день в мире существуют общепринятые критерии отбора пациенток репродуктивного возраста, желающих сохранить фертильность, для органосохраняющей операции при РШМ:

— стадия IA1 с инвазией в лимфоваскулярное пространство, стадии IA2, IB1 и IIA1 с максимальным размером опухоли 2 см и более и глубиной стромальной инвазии не более 0,1 см;

— плоскоклеточный рак или аденокарцинома;

— интактность верхней трети цервикального канала;

— отсутствие признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов таза;

— возможность динамического наблюдения.

Для отбора пациенток на органосохраняющее лечение нами предложен алгоритм обследования, включающий комплекс диагностических мероприятий, последовательность их проведения и правила принятия решений (рис. 1).

На первом этапе для оценки объема опухоли в шейке матки используют следующие диагностические методы:

кольпоскопическую диагностику — важный метод визуализации, который позволяет оценить размер опухоли на экзоцервиксе и распространение на слизистую оболочку влагалищных сводов (рис. 2);

патоморфологическое исследование биопсийного материала (либо материала после конизации шейки матки), которое позволяет установить гистотип опухоли, протяженность и глубину инвазии в подлежащую строму, а также вовлеченность лимфоваскулярного пространства;

MPT органов малого таза, при котором определяют размер опухоли в передне-заднем, вертикальном и поперечном направлениях, а также глубину инфильтрации стромы шейки матки. Кроме этого, она играет важную роль в оценке эндоцервикальной локализации опухоли, не визуализируемой клинически и кольпоскопически (рис. 3).

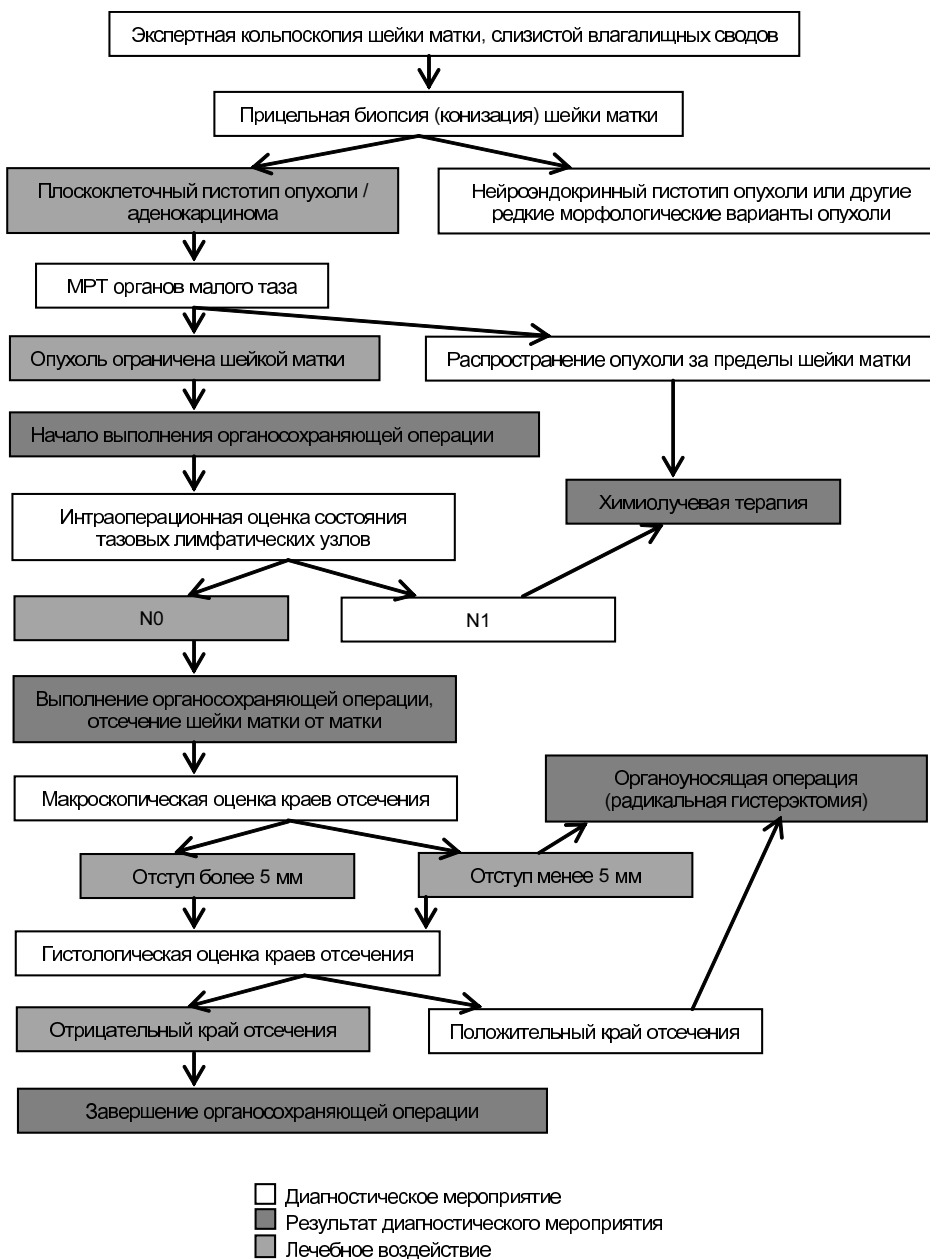
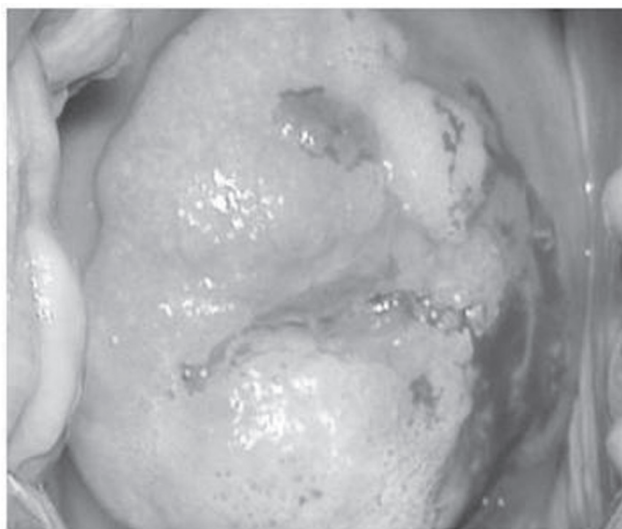


Рис. 1. Алгоритм обследования пациенток с целью выбора органосохраняющего лечения



а



б

Рис. 2. Кольпоскопия РШМ IB1 стадии с максимальным размером опухоли 2,0 см до (а) и после (б) обработки ацетоуксусной кислотой

Исключительная роль отводится МРТ в оценке инфильтрации парацервикальной клетчатки. При ее обнаружении пациентка не может рассматриваться в качестве кандидата для органосохраняющей хирургии, поскольку стандартным подходом в этой ситуации является химиолучевое лечение.

Далее после включения пациентки для выполнения органосохраняющей операции применяют следующие методы интраоперационной диагностики, по результатам которых ход операции корректируется.

1. Посредством выполнения экспресс-биопсий оценивают состояние тазовых лимфатических узлов. Обнаружение метастатического поражения этих узлов является противопоказанием к органосохраняющей хирургии.

2. Срочному морфологическому исследованию подвергают эндоцервикальный край резекции, поскольку минимум 0,5 см последнего должны быть свободными от опухоли, в противном случае органосохраняющую операцию необходимо отменить в пользу гистерэктомии.

По совокупности сведений, полученных в результате строгого выполнения всего комплекса клинично-диагностического обследования, на основании которого можно оценить объем опухоли в шейке матки, протяженность опухоли по длине цервикального канала, глубину стромальной инвазии и морфологическую структуру, принимается решение о возможности выполнения органосохраняющего вмешательства.

Выбор вида органосохраняющего лечения. Осуществляется в соответствии с разработанным алгоритмом обследования на основании результатов проведенных клинично-диагностических мероприятий (рис. 4).

1. При установлении РШМ IA1 (LVSI+) и IA2 стадий выполняют конизацию (ампутация) шейки матки без резекции парацервикальных тканей и тазовую лимфаденэктомию.

2. Если диагностирован РШМ IB1 стадии с размерами опухоли до 2,0 см в наибольшем измерении, пациенткам выполняют РАТ.

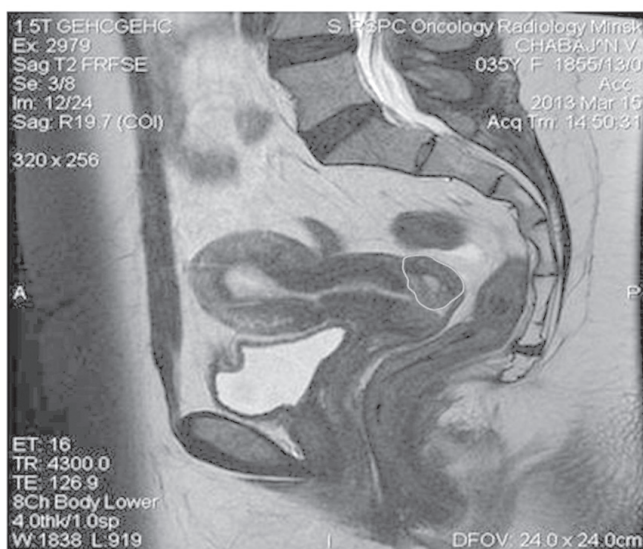


Рис. 3. МРТ. Опухоль шейки матки эндоцервикальной локализации, не определяемая визуально и кольпоскопически

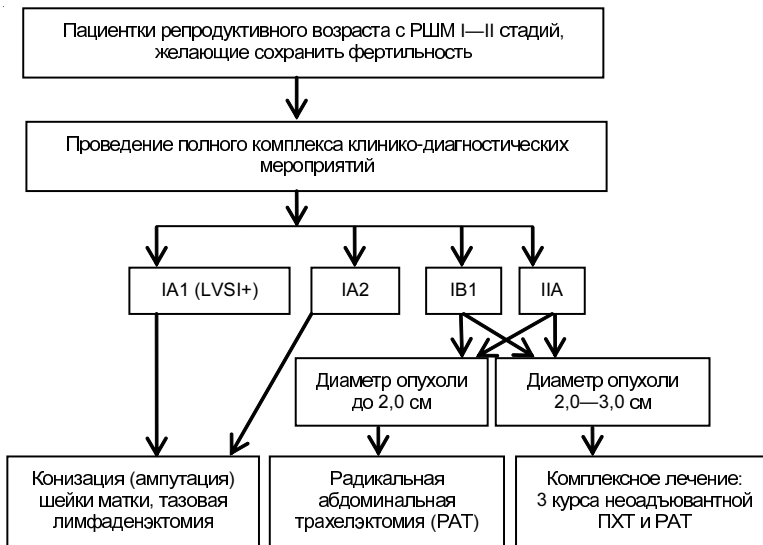


Рис. 4. Схема выбора вида органосохраняющего лечения

3. При установлении IB1—IIA1 стадий заболевания с максимальным размером опухоли более 2,0 см, но не превышающим 3,0 см проводят комплексное лечение с использованием 3 курсов неoadъювантной полихимиотерапии, после завершения которого на основании клинических, кольпоскопических данных и результатов МРТ органов малого таза оценивают эффект и принимают решение о выполнении РАТ.

Онкологические результаты органосохраняющего и органосохраняющего методов лечения. Распределение пациенток по виду выполненной органосохраняющей операции следующее: 10 (19%) — проведено ультраминимальное радикальное оперативное вмешательство (ампутация шейки матки, тазовая лимфаденэктомия); 37 (68%) — радикальная абдоминальная трахелэктомия; 7 (13%) — комплексное лечение.

Проведенное лечение позволило сохранить орган у 47 (87%) пациенток. У 7 (13%) женщин при проведении гистологических исследований в процессе или после радикальной трахелэктомии обнаружены различные патоморфологические находки, которые обусловили необходимость конверсии в радикальную гистерэктомию или явились аргументом для проведения адъювантной терапии с утратой репродуктивной функции.

Медиана времени наблюдения за 47 пациентками с сохраненным органом составила 22,1 [9,5—75,2] мес. За время наблюде-

ния смертей от РШМ не было, 1 пациентка умерла от рака яичников через 36,8 мес. Скорректированная и общая 3-летняя выживаемость составили 100% (SE 2,0%).

В течение 3 лет после операции рецидивы возникли у 3 пациенток через 6, 8 и 19 мес соответственно, отдаленные метастазы диагностировали у одной через 20 мес. Всего возврат болезни зафиксирован у 4 (11%) женщин. Безрецидивная 1-летняя выживаемость составила 95,5% (SE 3,1%), 2- и 3-летняя — по 88,7% (SE 5,5%).

По данным зарубежных авторов, при тщательном соблюдении критериев отбора пациенток на радикальную трахелэктомию общая 5-летняя выживаемость составляет от 95 до 100%, частота рецидивов после РАТ находится в пределах 2—9% [11, 12].

Для того чтобы сопоставить результаты органосохраняющего метода лечения с таковыми при применении органосохраняющего метода, ретроспективно проанализированы 52 пациентки после радикальной гистерэктомии. Безусловно, в годы, когда шло внедрение существующих и разработанных в настоящем исследовании органосохраняющих методов лечения, отказать женщинам молодого репродуктивного возраста, особенно не имеющим детей, в лечении, при котором высока вероятность сохранить орган, было бы неэтично. В то же время всем пациенткам нерепродуктивного возраста, не соответствующим установленным критериям отбора, выполнялась радикальная гистерэктомия как стандартный метод для лечения указанных стадий заболевания. Вследствие этого количество пациенток, получивших органосохраняющее и органосохраняющее лечение, не могло быть сопоставимо по возрасту (рис. 5).

Как видно на рис. 5, среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение, нет ни одной старше 45 лет и всего 2 (4%) в возрасте 41—45 лет, пик распределения по возрасту приходится на 25—30 лет (43%), в то время как среди пациенток, прошедших органосохраняющее лечение, 29% женщин старше 45 лет ($p < 0,001$), при этом максимальный возраст составил 70 лет, а доля пациенток репродуктивного возраста — 71%. Поэтому несопоставимость

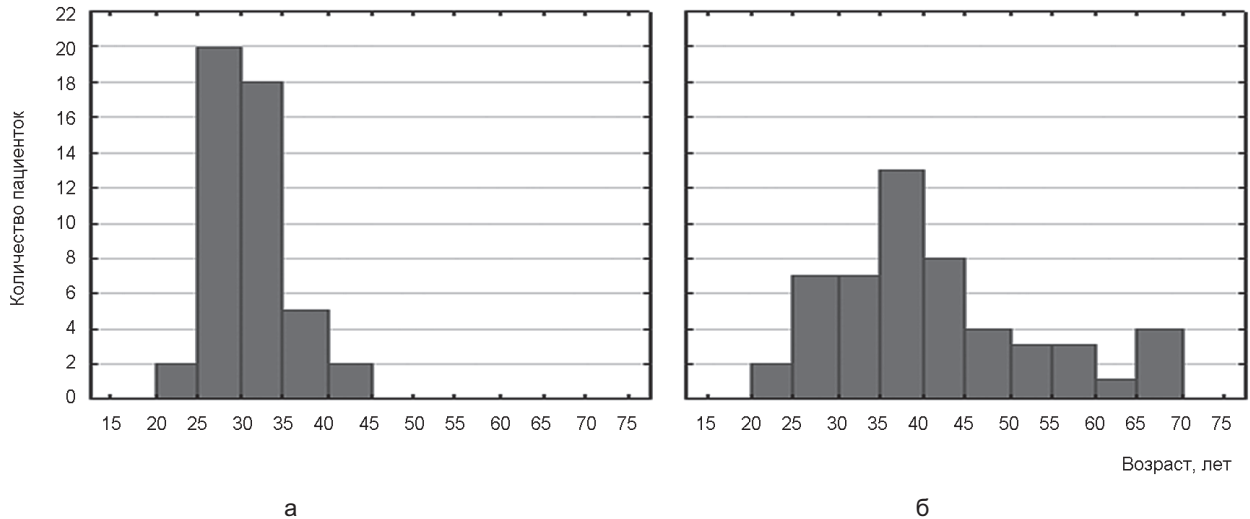


Рис. 5. Распределение по возрасту пациенток с органосохраняющим (а) и органуносящим (б) лечением

данных по возрасту не является препятствием для сравнения онкологических результатов лечения органосохраняющим и органуносящим методами, общая выживаемость при этом не анализировалась.

Представленное на рис. 6 распределение пациенток по стадиям заболевания показывает, что оно различается клинически незначимо: у половины пациенток обеих групп диагностирована стадия IB1, у 13% — IA1, различия статистически незначимы ($p=0,47$).

Представленное на рис. 7 распределение пациенток по степени дифференцировки опухоли клинически и статистически незначимы ($p=0,75$). Не установлено также статистически значимых различий между группами по гистологической структуре опухоли: аденокарцинома диагностирована у 19% (9 из 47) и 13% (7 из 52) пациенток соответственно, у остальных определен плоскоклеточный тип опухоли ($p=0,65$).

На рис. 8 показано распределение пациенток с органуносящим и органосохраняющим лечением в зависимости от размеров опухоли. Медианы размеров опухоли составили соответственно 1,1 и 0,9 см, минимальные и мак-

симальные значения в группах совпадали и составили 0,1 (стадия IA1) и 4,0 см (стадия IIA1), различия статистически незначимы ($p=0,46$).

Следовательно, можно сделать вывод о том, что результаты, полученные при органосохра-

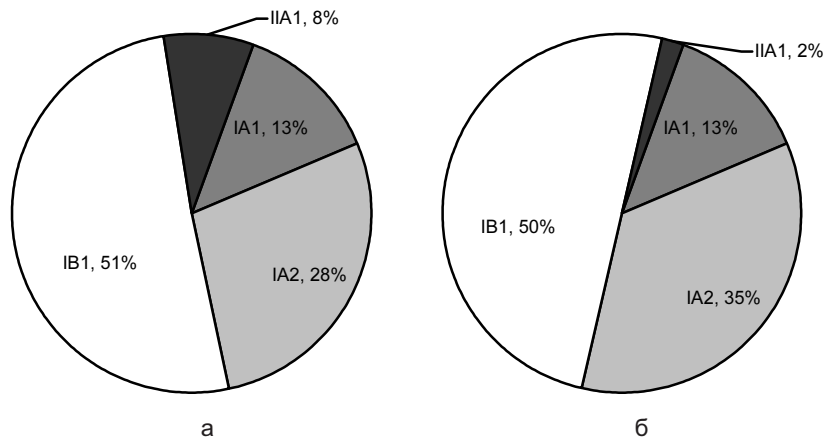


Рис. 6. Распределение пациенток с органосохраняющим (а) и органуносящим (б) лечением в зависимости от стадий заболевания

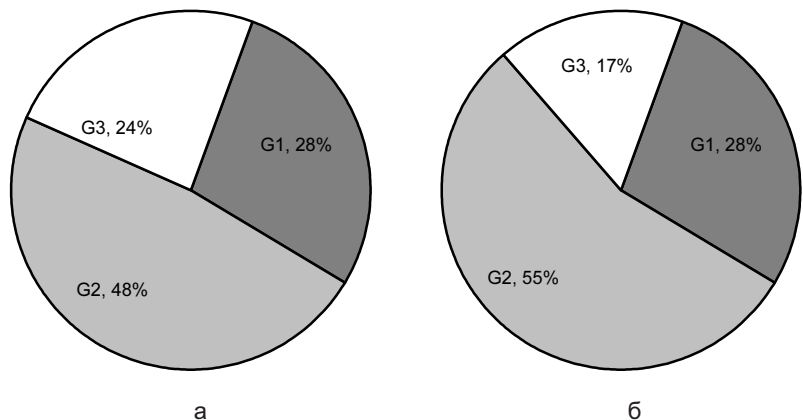


Рис. 7. Распределение пациенток с органосохраняющим (а) и органуносящим (б) лечением в зависимости от степени дифференцировки опухоли

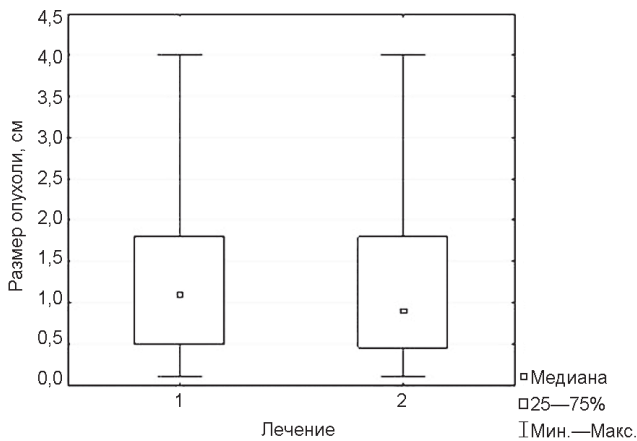


Рис. 8. Размеры опухоли шейки матки у пациенток с органосохраняющим (1) и органоуносящим (2) лечением

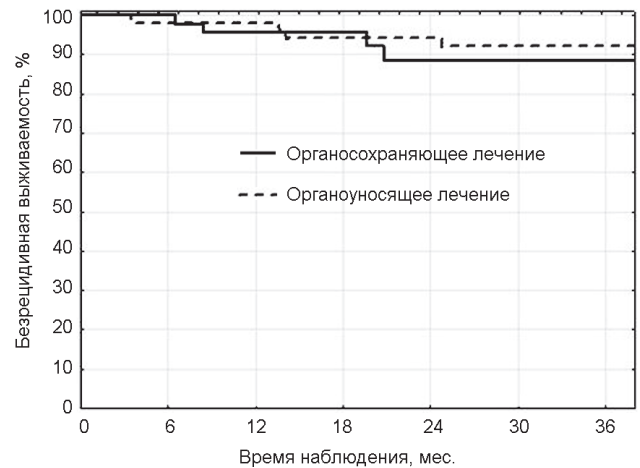


Рис. 9. Безрецидивная выживаемость пациенток, прошедших органоуносящее и органосохраняющее лечение

няющем и органоуносящем лечении, сопоставимы по основным показателям степени тяжести и распространенности заболевания, причем несмотря на отсутствие статистически значимых различий, указанные показатели у пациенток, прошедших органоуносящее лечение, несколько лучше.

В течение анализируемых 3 лет после операции от основного заболевания умерла 1 пациентка (через 29,6 мес), прошедшая органоуносящее лечение. Скорректированная 1- и 2-летняя выживаемость составили 100% (SE 1,8%), 3-летняя — 97,9% (SE 2,1%); различия с пациентками, прошедшими органосохраняющее лечение, статистически незначимы ($p=0,67$).

В течение 3 лет после операции рецидивы возникли у 3 пациенток через 13, 14 и 24 мес; метастазы — у двух через 3 и 28 мес, причем у 1 женщины возникли и рецидивы, и метастазы. Всего возврат болезни зафиксирован у 4 (8%) пациенток, различия по числу женщин с возвратом заболевания с таковыми, получившими органосохраняющее лечение, клинически и статистически незначимы ($p=0,83$).

На рис. 9 приведены показатели безрецидивной выживаемости пациенток после органосохраняющего и органоуносящего лечения.

Безрецидивная 3-летняя выживаемость у пациенток, прошедших органоуносящее лечение, составила 92% (SE 3,8%); различия с получившими органосохраняющее лечение статистически незначимы ($p=0,58$).

Влияние органосохраняющего лечения на репродуктивные функции. Из 47 пациен-

ток, которым по результатам лечения удалось сохранить орган, менструальная функция восстановилась у 45 (96%), что составило 83% от общего числа женщин, отобранных для органосохраняющего лечения. Оценка результатов органосохраняющего лечения проводилась у 19 пациенток в течение 3 и более лет [13, 14]. Беременность наступила у 3 (16%) пациенток, у 2 (11%) она закончилась родами, у 1 пациентки произошел выкидыш в сроке беременности 16 нед.

Все беременности случились у женщин, которым в качестве органосохраняющей терапии был применен предложенный в настоящем исследовании ультраминимальный хирургический подход (ампутация шейки матки и тазовая лимфаденэктомия).

Шестнадцать пациенток, у которых беременность не наступила, согласились ответить на вопросы анкеты.

Планируют рождение детей в будущем 10 (63%) пациенток, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий; 6 (37%) женщин, которые на вопрос «Планируете ли рождение детей в будущем» затруднились ответить или ответили «нет», свое решение объяснили следующими причинами: 1) усыновили ребенка; 2) у мужа диагностировано бесплодие; 3) есть ребенок, вдова; 4) выявлены метастазы; 5) есть ребенок; 6) есть двое детей.

Необходимо подчеркнуть, что для всех 16 опрошенных пациенток сохранение органа имело важное значение и существенно улучшило качество их жизни.

Оценка внедрения в полном объеме органо-сохраняющих технологий, представленных в настоящем исследовании, проведенная по полученным результатам и фактическим данным 2015 г., показала, что в среднем в течение всего репродуктивного возраста у пациенток, пролеченных за 1 год с помощью органо-сохраняющих методов (вместо органоуносящих), ожидается появление 18 детей. Дополнительные затраты на 1 дополнительного ребенка составляют 413 белорусских рублей.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать вывод о том, что органо-сохраняющее лечение у тщательно отобранных в соответствии с разработанным алгоритмом обследования пациенток приводит к сопоставимым результатам в сравнении с органоуносящим методом, позволяет сохранить репродуктивную функцию, повысить качество жизни пролеченных пациенток и улучшить демографическую ситуацию.

Контактная информация:

Матылевич Ольга Павловна — к. м. н., вед. науч. сотр. лаборатории онкогинекологии хирургического отдела. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, Минский р-н, агр. гор. Лесной-2, сл. тел. +375 17 389-97-23.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Rasool N., Rose P. G. Fertility-Preserving Surgical Procedures for Patients with Gynecologic Malignancies. *Clin. Obstetrics and Gynecol.* 2010; 53(4): 804—14.
2. Ushijima K. Current status of gynecologic cancer in Japan. *Int. J. Clin. Oncol.* 2010; 15: 117—24.
3. Rob L., Skapa P., Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet. Oncol.* 2011; 12: 192—200.
4. Schmeler K. M., Frumovitz P. T. Ramirez Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol. Oncol.* 2011; 120(3): 321—25.
5. SEERS. National Cancer Institute. Cancer Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 (accessed 10 November 2011).
6. Feichtinger M., Rodriguez-Wallberg K. A. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers. *Gynecol. Oncol. Res. Pract.* 2016; 3: 8.
7. Tsikouras P., Zervoudis S., Manav B., et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J. BUON.* 2016; 21(2): 320—25.
8. Okeanov A. E., Moiseyev P. I., Levin L. F. Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus. Ed. by O. G. Sukonko. Minsk: N. N. Alexandrov RSMC OMR, 2014: 382 s. (in Russian)
9. Willows K., Lennox G., Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol. Oncol. Res. and Pract.* 2016; 3(9).
10. Shevchuk A. S., Novikova E. G. Radical vaginal trachelectomy. Moscow; MNIОI im. P. A. Gercena — filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii; 2016: 28 s. (in Russian)
11. Halaska M., Robova H., Pluta M., Rob L. The role of trachelectomy in cervical cancer. *Cancer med. sci.* 2015; 3(9): 506.
12. Cubal A. F., Carvalho J. I., Costa M. F., Branco A. P. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int. J. Surg. Oncol.* 2012; 2012: 936534.
13. Popov A. A., Fedorov A. A., Vrockaja V. S., et al. Preconceptional preparation (cerclage) after operations for uterine cervix. *Onkol. Zhurn.* 2015; 4(3): 39—42. (in Russian)
14. Fanfani F., Landoni F., Lucia M., et al. Sexual and Reproductive Outcomes in Early Stage Cervical Cancer Patients after Excisional Cone as a Fertility-sparing Surgery: An Italian Experience. *J. Reprod. Infertil.* 2014; 15(1): 29—34.

Поступила: 22.01.18

¹А. В. ВОРОБЕЙ, ¹А. М. МАХМУДОВ, ²С. В. АЛЕКСАНДРОВ, ²Ф. М. ВЫСОЦКИЙ, ¹Ю. Н. ОРЛОВСКИЙ,
²Ю. В. БУТРА, ²Л. А. СЕЛНЯГИНА, ¹Ю. А. СЕМЕНОВА, ¹Н. А. ЛАГОДИЧ, ¹Б. ИБРАГИМОВ, ¹А. М. СТАРОСТИН

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

²Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить выполнимость, эффективность и безопасность лапароскопических операций на толстой кишке.

Материал и методы. Проведен анализ результатов 66 лапароскопических операций на толстой кишке.

Результаты. Показана сопоставимость отдаленных результатов хирургического лечения с открытыми операциями и преимущества лапароскопического метода в раннем послеоперационном периоде. Внедрение элементов «хирургии быстрого выздоровления» позволило сократить время от момента операции до отхождения газов в среднем на 44,2 [35,4—52,1]%. Появление первого стула после операции статистически значимо сокращено в среднем на 56%.

Заключение. Лапароскопическая колоректальная хирургия является относительно безопасной при большинстве доброкачественных и злокачественных заболеваний толстой кишки. В сочетании с периоперационным ведением по принципам «хирургии быстрого выздоровления» она позволяет значительно ускорить послеоперационную реабилитацию. Из отдаленных результатов можно отметить значительное снижение количества осложнений, связанных с формированием внутрибрюшных спаек.

Ключевые слова: лапароскопическая колэктомия, колпроктэктомия, гемиколэктомия, тотальная мезоректумэктомия.

Objective. To assess feasibility, efficacy, and safety of laparoscopic interventions on colon.

Materials and methods. The outcomes of 66 laparoscopic interventions on colon have been analyzed.

Results. The long-term results of surgeries were shown to be comparable with the open operations and the laparoscopic technique advantages in the early post-operative period were demonstrated. Introduction of elements of the fast track surgery allowed cut the period preceding the flatus passing by 44% in the average [35.4%—52.1]%. The first defecation occurred by 56% quicker after the operation.

Conclusion. Laparoscopic colorectal surgery is relatively safe in case of most colon benign and malignant diseases. When combined with the peri-operational managing in accordance with the fast track surgery principles, it makes possible much quicker post-operational rehabilitation. As to the long-term results, a noticeable reduction of the complications number associated with intraabdominal adhesions is worth to be noted.

Key words: laparoscopic colectomy, colproctectomy, hemicolectomy, total mesorectumectomy.

HEALTHCARE. 2018; 6: 57—61.

LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS ON COLON

A. V. Vorobey, A. M. Makhmudov, S. V. Aleksandrov, F. M. Vysotskiy, Yu. N. Orlovsky, Yu. V. Butra, L. A. Selnyagina, Yu. A. Semyonova, N. A. Lagodich, B. Ibragimov, A. M. Starostin

Лапароскопические вмешательства показали свои преимущества как в общей хирургии, так и в колопроктологии. Тем не менее выполнение этих операций на ободочной и прямой кишке имеет ряд особенностей. К ним относят прежде всего сложную кривую обучения, связанную с необходимостью работы в разных анатомических областях брюшной полости и малого таза, а также обязательное соблюдение онкологических принципов оперирования при колоректальном раке.

Материал и методы

В нашей клинике с 2002 г. применяются технологии лапароскопической хирургии в лечении пациентов с доброкачественной и онкологической патологией толстой кишки. В таблице пред-

ставлены основные заболевания толстой кишки и виды выполненных лапароскопических вмешательств.

Клиника специализируется в лечении пациентов с долихоколоном, декомпенсированным колостазом и/или хроническим абдоминальным болевым синдромом. С 2002 по 2006 г. одним из этапов лечения у этой категории пациентов применялась лапароскопическая корректирующая фиксация различных отделов ободочной кишки в зависимости от анатомических изменений. Возраст пациентов варьировал от 17 до 67 лет. У пациентов молодого возраста отмечался в основном семейный аденоматоз толстой кишки, декомпенсированный запорами и болезнью Гиршпрунга. Пациентов с семейным аденоматозом рекомендуется оперировать в

Лапароскопические операции при патологии толстой кишки

Заболевание	Виды операции	абс.	%
Долихоколон, декомпенсированный колостаз, колоптоз	Асцендопексия.	14	21
	Асцендопексия с моделированием печеночного изгиба ободочной кишки.	4	6
	Мезосигмопликация.	2	3
	Колэктомия, илеоректоанастомоз	18	27
Дивертикулярная болезнь ободочной кишки	Резекция сигмовидной кишки, десцендоректоанастомоз	4	6
Семейный аденоматоз толстой кишки	Колпроктэктомия, j-илеорезервуарно-анальный анастомоз	7	11
Болезнь Гиршпрунга у взрослых	Дистальная субтотальная колэктомия, тотальная мезоректумэктомия, аппендэктомия, цекорезервуарно-анальный анастомоз	2	3
Рак правой половины ободочной кишки	Правосторонняя гемиколэктомия	6	9
Рак левой половины ободочной кишки	Левосторонняя гемиколэктомия	5	8
Рак прямой кишки	Тотальная мезоректумэктомия	4	6
ИТОГО		66	100

возрасте 15—25 лет, а при наличии кишечных симптомов — как можно скорее после выявления заболевания, так как вероятность развития рака толстой кишки весьма высока. Обязательным в этой группе пациентов было генетическое исследование на ген *APC* [1].

При выполнении лапароскопических операций на толстой кишке можно отметить некоторые особенности. В отличие от открытого вмешательства отсутствует возможность для интраоперационного пальпаторного исследования, поэтому возрастают требования к предоперационному обследованию: дооперационное стадирование в случае рака толстой кишки и точная локализация патологического очага [2, 3]. Несмотря на отсутствие тактильного контакта с тканями, стандартную ревизию с осмотром всей толстой кишки с брыжейкой и других органов выполняли всем пациентам. Мобилизацию ободочной кишки при колэктомии обычно начинали с дистальных отделов с пересечения кишки в области ректосигмоидного соединения линейным эндостеплером. Определение уровня резекции в этой области является ответственным моментом, так как часто наблюдаются дополнительные петли сигмы, располагающиеся в малом тазу. В положении Тренделенбурга, оттягивая ободочную кишку в оральном направлении, определяли реальный уровень ректосигмоидного соединения. Кроме того, визуально оценивали тазовое дно и внутренние половые органы у женщин. Дальнейшая мобилизация происходила в ретроградном направлении с сохранением большого сальника. Макропрепарат длиной 3—4 см извлекали из поперечного разреза

в правом гипогастрии после достаточной мобилизации илеоцекального перехода, что позволяет извлечь всю ободочную кишку и терминальный отдел подвздошной кишки наружу с последующим ее пересечением и установкой головки циркулярного сшивающего аппарата. При анастомозировании в брюшной полости подвздошную кишку располагали таким образом, чтобы не было перекрута брыжейки.

Лапароскопическая колпроктэктомия является одной из наиболее сложных операций в колопроктологии. Ревизионный осмотр толстой кишки выполняли всем пациентам этой группы для выявления очагов малигнизации и десмоидных опухолей. Начинали операцию со стандартной мобилизации прямой кишки в объеме тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), так как этот этап является наиболее важным в плане отдаленных результатов. Идентифицировали и сохраняли гипогастральные нервные сплетения на всем протяжении от уровня отхождения нижней брыжеечной артерии и вдоль фасций Денонвиллье и Вальдейера. С учетом анатомии последних достигали в перимезоректальной плоскости анального канала. Основным инструментом при выполнении ТМЭ была монополярная коагуляция. Учитывая высокую вероятность малигнизации (до 100% к 40 годам), при семейном аденоматозе толстой кишки мобилизацию выполняли в объеме мезоколонэктомии аналогично ТМЭ на прямой кишке. Пересечение прямой кишки на уровне анального канала выполняли с обязательным ассистированием со стороны промежности. Это необходимо для полного удаления всех полипов на дистальном уровне. Только тотальная мобилизация прямой

кишки со стороны брюшной полости (визуальные ориентиры — мышцы леваторы и внутренний анальный сфинктер) и деликатное контролируемое пересечение кишки позволяют исключить рецидив полипов в этой зоне. Мобилизацию в илеоцекальной области проводили максимально высоко под брыжейку тонкой кишки. Это необходимо для извлечения из брюшной полости подвздошной кишки достаточной длины, экстракорпорального формирования резервуара, а затем анастомозирования в брюшной полости с анальным каналом без натяжения.

Выполнение лапароскопической операции при болезни Гиршпрунга детально описано ранее (см. [4]).

Лапароскопические операции при раке толстой кишки проводили у тщательно отобранных пациентов с обязательной лимфодиссекцией в объеме D2—D3 [5, 6]. При выполнении правосторонней резекции использовали медиально-латеральную мобилизацию с мезоколонэктомией и высокой перевязкой правых ободочных сосудов. Стандартными ориентирами при этом служили илеоцекальный угол, подвздошно-ободочные сосуды, двенадцатиперстная кишка, большой сальник и сальниковая сумка. Особую осторожность соблюдали при мобилизации в проекции ствола вены Генле. Границы резекции расширяли по кишке и брыжейке в случаях локализации опухоли в слепой кишке или проксимальной трети поперечной ободочной кишки. Резекцию правой половины большого сальника выполняли, как правило, при раке печеночного изгиба или дистальнее. Формирование анастомоза происходило экстракорпорально ручным или аппаратным швом после достаточной лапароскопической мобилизации через вертикальный разрез длиной 4—5 см в околопупочной области. Левостороннюю гемиколэктомию также начинали с медиально-латеральной мобилизации. Главными ориентирами при этом были аорта, правые и левые подвздошные сосуды, нижняя брыжеечная артерия и вена, связка Трейца, периаортальные симпатические стволы и верхнее гипогастральное нервное сплетение, гонадные сосуды, левый мочеточник, большой сальник и сальниковая сумка. Мобилизацию выполняли в объеме мезоколонэктомии в межфасциальных слоях. Лигирование нижней брыжеечной артерии проводили на 1,5—2,0 см дистальнее места отхождения от аорты с сохранением периаортальных сим-

патических стволов, но с удалением всей клетчатки с лимфоузлами. Колоректоанастомоз всегда формировали интракорпорально с использованием циркулярного степлера диаметром 28—31 мм. Извлечение препарата и установку головки степлера выполняли через поперечный разрез в левом гипогастрии. Обязательным этапом всех этих операций была мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки.

ТМЭ при раке прямой кишки проводили пациентам с малигнизированными ворсинчатыми опухолями верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки. В предоперационном стадировании использовали данные КТ и МРТ. Техника операции включала мобилизацию селезеночного изгиба, идентификацию периаортальных симпатических стволов, верхнего и нижнего гипогастральных сплетений [7—9]. Формировали двухстеплерный анастомоз. Механическую герметичность анастомоза проверяли водно-воздушной пробой Девиса.

Результаты и обсуждение

Нерезекционные лапароскопические методы лечения осложнений долихоколона (различные виды колопексий) практически не сопровождались никакими осложнениями, но имели кратковременный клинический эффект. У большинства этих пациентов запоры постепенно прогрессировали в течение 4—6 мес после операции, что требовало выполнения колэктомии у части пациентов. Лапароскопическая колэктомия проводится в нашей клинике с 2006 г. Время выполнения первых операций составляло 270—300 мин, затем оно уменьшилось до 150 ± 30 мин. В раннем послеоперационном периоде было замечено значительное снижение необходимости в анальгетиках по сравнению с открытой операцией и более ранняя активизация пациентов. В послеоперационном периоде отмечены 2 (11%) случая клинически значимого кровотечения из зоны степлерного анастомоза в 1-е сут после операции. Кровотечения в обоих случаях удалось остановить во время ректоскопии клипированием. У 1 пациента на 4-е сут выявили признаки несостоятельности аппаратного илеоректоанастомоза. При лапаротомии был обнаружен дефект в зоне степлерного шва размером 3—5 мм. Дефект ушили и сформировали превентивную петлевую илеостому, которая была закрыта через 1,5 мес из локального доступа. Этап формирования

степлерного анастомоза является очень важным, и его должен выполнять опытный персонал строго по инструкции. Из отдаленных результатов можно отметить отсутствие признаков спаечной болезни брюшной полости по сравнению с пациентами, перенесшими открытую колэктомия.

Плановые резекции сигмовидной кишки при осложненной дивертикулярной болезни выполняли после ирригоскопического определения границ резекции. Интра- и послеоперационные осложнения не выявлены.

Лапароскопическая колпроктэктомия — более продолжительная по времени операция. Первые операции длились до 6 ч. В последующем это время уменьшилось до $4,5 \pm 1,0$ ч. Дополнительное время занимало ручное формирование резервуара. С учетом создания низкого резервуарно-анального анастомоза всем пациентам в этой группе формировали превентивные петлевые илеостомы, которые выводили в проекции порта в правой подвздошной области. Стомы закрывали через 1,5—2,0 мес из локального доступа после эндоскопического и ирригоскопического контроля. При изучении макропрепаратов у 2 пациентов в возрасте 23 и 42 лет были выявлены участки уплотнения в основании полипов в верхне- и среднеампулярном отделах прямой кишки, которые были отдельно отмечены как зоны возможной малигнизации. Морфологическое заключение в обоих случаях подтвердило наличие рака T2N0 и T2N2. Тщательное пальпаторное обследование удаленного препарата является важным моментом для исключения малигнизации у этих пациентов даже в случае выполненной тотальной колоноскопии и множественных отрицательных биопсий, особенно при наличии в анамнезе кишечных симптомов. В раннем послеоперационном периоде у 2 (29%) пациентов зарегистрирована динамическая кишечная непроходимость, которая разрешена консервативно. В отдаленном периоде после закрытия превентивной илеостомы у всех пациентов этой группы имелась хорошая функция резервуара, отсутствовали урогенитальные осложнения. Частота стула составила от 2 до 6 раз в сутки в зависимости от характера пищи.

Все правосторонние гемиколэктомии были выполнены по поводу рака правой половины ободочной кишки. Окончательные гистологические диагнозы: у 4 пациентов — T3N1M0,

у 1 — T3N2M0, у 1 — T4N1M0. Количество исследованных лимфоузлов составило 12—16. У 2 пациенток были выполнены симультанные лапароскопические холецистэктомии. Из послеоперационных осложнений в 1 случае отмечено развитие динамической кишечной непроходимости после начала адьювантной полихимиотерапии.

Левосторонние гемиколэктомии проведены у пациентов с онкологической патологией: у 1 — T1N0M0, у 2 — T2N0M0, у 2 — T3N1M0. Длительность операций составила от 160 до 230 мин. Конверсии и превентивные стомы в этой группе отсутствуют. Количество исследованных лимфоузлов — 11—16. Рецидива опухоли за время наблюдения в течение 3 лет не выявлено.

В периоперационный период применяли принципы «хирургии быстрого выздоровления» (fast track surgery), которая учитывает патофизиологическую роль различных компонентов стрессового ответа на оперативное вмешательство. Термином «хирургия быстрого выздоровления» обозначают комплекс мероприятий, направленных на ускоренную реабилитацию пациентов после хирургических вмешательств. Сам лапароскопический доступ является одним из значимых компонентов «хирургии быстрого выздоровления» благодаря снижению операционной травмы [10].

Периоперационный период с использованием элементов «хирургии быстрого выздоровления» включал: до операции — объяснение роли пациента в программе, после операции — необходимость раннего подъема и использование жевательной резинки. Интраоперационно: ограничение дренажей в брюшной полости. Первый-второй дни после операции: активизация, энтеральное потребление жидкости, использование жевательной резинки, удаление мочевого катетера, ограничение внутривенных инфузий, применение назогастральных зондов только при наличии рвоты, ограниченное применение опиоидных анальгетиков. Второй-третий и последующие дни: дальнейшая активизация, жидкое энтеральное питание, удаление дренажей при их наличии, уменьшение внутривенных инфузий. Проведенный анализ показал, что внедрение элементов «хирургии быстрого выздоровления» позволило сократить время от момента операции до отхождения газов в среднем на $44,2 [35,4—52,1]$ %.

Появление первого стула после операции статистически значимо сократилось в среднем на 56%, отсутствовали гастростаз и парез кишечника по сравнению с традиционным периперационным ведением. Раннее энтеральное питание способствовало активизации перистальтики и более раннему отхождению газов и стула. В ходе исследования также было выявлено, что пол, тип заболевания (злокачественное/доброкачественное), вид операции не оказывали влияния на восстановление кишечной функции. В то же время возраст и наличие осложнений являются предикторами удлинения времени восстановления кишечной моторики.

Таким образом, лапароскопическая коло ректальная хирургия является относительно безопасной при большинстве доброкачественных и злокачественных заболеваний толстой кишки. В сочетании с периперационным ведением по принципам «хирургии быстрого выздоровления» она позволяет значительно ускорить послеоперационную реабилитацию. Из отдаленных результатов можно отметить значительное снижение количества осложнений, связанных с формированием внутрибрюшных спаек. Выполнение лапароскопических операций на толстой кишке должно проводиться опытным персоналом, владеющим полным спектром открытых операций на толстой кишке, при наличии достаточного современного оборудования. На начальных этапах желатель но сфокусироваться на выполнении резекций кишки в пределах одной или двух анатомических областей, затем постепенно переходить к более сложным вмешательствам. Все эти факторы позволяют минимизировать уровень осложнений и получить приемлемую кривую обучения.

Контактная информация:

Воробей Александр Владимирович — д. м. н., член-корр. НАН Беларуси, 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., А. М. М., С. В. А., Ф. М. В.

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

Статистическая обработка данных: Ю. А. С., Н. А. Л., Б. И., А. М. С.

Написание текста: А. В. В., А. М. М.

Редактирование: А. В. В., А. М. М.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Guilherme F. Campos Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: Dilemmas and current recommendations. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(44): 16620—9. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16620.
2. Scala A., Huang A., Dowson H. M., Rockall T. A. Laparoscopic colorectal surgery — results from 200 patients. *Colorect. Dis.* 2007; 9(8): 701—5.
3. Reichenbach D. J., Tackett A. D., Harris J., et al. Laparoscopic colon resection early in the learning curve: what is the appropriate setting? *Ann. Surg.* 2006; 243(6): 730—5; discussion 735—7.
4. Vorobey A. V., Aleksandrov S. V., Vysotskiy F. M., i dr. Laparoscopic subtotal colectomy with mesorectumectomy in case of Hirschsprung's disease in adults. *Khirurgiya (Mosk.)*. 2014; 6: 48—52. (in Russian)
5. Moran B., Cunningham C., Singh T., et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017). *Surg. Manag. Colorect. Dis.* 2017; 19, Suppl. 1: 18—36. doi: 10.1111/codi.13704.
6. Pascual M., Salvans S., Pera M. Laparoscopic colorectal surgery: current status and implementation of the latest technological innovations. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(2): 704—17. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.704.
7. Chew M. H., Yeh Y. T., Lim E., Seow-Choen F. Pelvic autonomic nerve preservation in radical rectal cancer surgery: changes in the past 3 decades. *Gastroenterol. Rep. (Oxf)*. 2016; 4(3): 173—85. doi: 10.1093/gastro/gow023.
8. Kim N. K., Kim Y. W., Cho M. S. Total mesorectal excision for rectal cancer with emphasis on pelvic autonomic nerve preservation: Expert technical tips for robotic surgery. *Surg. Oncol.* 2015; 24(3): 172—80. doi: 10.1016/j.suronc.2015.06.012.
9. Kontovounisios C., Kinross J., Tan E., et al. Complete mesocolic excision in colorectal cancer. *Colorect. Dis.* 2015; 17(1): 7—16. doi: 10.1111/codi.12793.
10. Semyonova Yu. A., Vorobey A. V., Makhmudov A. M. Program of enhanced recovery after colorectal surgery. *Meditinskaya panorama.* 2015; 4: 3—9. (in Russian)

Поступила 18.02.18.



¹А. В. УЗЛОВА, ¹А. С. ПОДГОРНАЯ, ²Т. Н. ЗАХАРЕНКОВА, ²И. В. МИХАЙЛОВ

РЕТРОЦЕРВИКАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ С ТРАНСМУРАЛЬНЫМ ПРОРАСТАНИЕМ СТЕНКИ ПРЯМОЙ КИШКИ И ВЛАГАЛИЩА

¹РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь,
²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Приведен случай успешного комбинированного лечения пациентки с распространенной формой ретроцервикального эндометриоза, которое включало проведение периперитонеальной терапии аналогами гонадотропных гормонов и оперативное лечение.

Ключевые слова: эндометриоз, ретроцервикальный эндометриоз.

The case of successful combined treatment of a patient with retrocervical endometriosis infiltrating deeply is presented. The treatment included pre- and postoperative therapy with gonadotropin analogs and surgical procedures.

Key words: endometriosis, retrocervical endometriosis.

HEALTHCARE. 2018; 6: 62—64.

RETROCERVICAL ENDOMETRIOSIS COMBINED WITH TRANSMURAL INVASION INTO RECTUM WALL AND VAGINA
A. V. Uzlova, A. S. Podgornaya, T. N. Zakharenkova, I. V. Mikhailov

Эндометриоз — процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1]. По данным различных авторов, в зависимости от используемых критериев эндометриоз поражает от 5 до 10% женской популяции [2, 3]. Течение эндометриоза характеризуется вовлечением в патологический процесс окружающих тканей и органов, что отражается на их функционировании. При выборе метода лечения пациенток с эндометриозом учитываются клинические проявления заболевания, которые отличаются широкой вариабельностью и не коррелируют со степенью распространения патологического процесса. Отсутствуют высокоспецифичные и высокочувствительные неинвазивные диагностические маркеры и достоверные критерии оценки интенсивности боли, этиология и механизмы ее формирования до конца не изучены [4]. Диагноз чаще устанавливается через 7—12 лет от момента появления первых симптомов [5]. Кроме того, недостаточно данных об эффективности медикаментозного лечения по сравнению с плацебо и другими методами лечения [1].

Особое место в структуре эндометриоза принадлежит ретроцервикальному инфильтративному эндометриозу. Объем оперативного вмешательства зависит прежде всего от степени распространения процесса и вовлечения в

патологический процесс смежных органов. Наиболее рациональным подходом к лечению наружного генитального эндометриоза признается комбинированный подход. Хирургическое удаление эндометриоидных очагов является одним из важных и необходимых этапов лечения. Значительную роль в выборе тактики и объема оперативного лечения играют репродуктивные планы пациентки. С целью сохранения репродуктивной функции при выполнении операции удаляют все эндометриоидные инфильтраты в малом тазе и брюшной полости, обязательно сохраняя матку, даже в случае необходимости проведения аднексэктомии, что позволяет в последующем использовать вспомогательные репродуктивные технологии.

Приводим собственное наблюдение случая распространенного генитального эндометриоза с вовлечением в процесс матки, маточных труб, яичников, с трансмуральным прорастанием стенки прямой кишки и влагалища у пациентки, имеющей репродуктивные планы.

П а ц и е н т к а М., 1983 г. р., обратилась на консультативный прием к гинекологу поликлиники РНПЦ радиационной медицины и экологии человека 5 августа 2015 г. с жалобами на выраженные боли внизу живота, усиливающиеся накануне и во время менструаций и приводящие к снижению работоспособности, диспареунию, контактные кровянистые выделения из

половых путей, бесплодие в течение 5 лет. Боли требовали приема обезболивающих средств.

Из анамнеза: по поводу болей, беспокоящих в течение 5 лет, пациентка обратилась на прием к гинекологу женской консультации по месту жительства в 2013 г. Выявлены эндометриодные кисты яичников. В мае 2014 г. выполнена лапаротомия, двусторонняя овариоцистэктомия. В послеоперационном периоде женщине был рекомендован прием диеногеста (2 мг/сут) в непрерывном режиме, который она принимала в течение 9 мес. На фоне приема пациентка отмечала уменьшение интенсивности боли, но болевой синдром сохранялся. С учетом репродуктивных планов пациентки лекарственное средство было отменено. Через 1 мес после отмены препарата возобновились интенсивные боли, появились контактные кровянистые выделения из половых путей.

Пациентка была госпитализирована для дообследования и определения тактики лечения.

Объективно. При осмотре в зеркалах: в заднем своде определялось экзофитное образование красного цвета размером 20×15 мм; кровоточащее при контакте с инструментами. *Вагинально:* в малом тазе пальпировался единый несмещаемый болезненный конгломерат, доходящий до стенок таза инфильтрирующий и компримирующий переднюю стенку прямой кишки.

Результаты УЗИ органов малого таза, МРТ малого таза подтвердили наличие инфильтративной формы эндометриоза с вовлечением в процесс матки, яичников, шейки матки, прямой кишки. По данным МРТ органов малого таза в задней стенке матки с частичным переходом на шейку определялось гетерогенное с неровным контуром объемное образование, инфильтрировавшее Дугласово пространство и прораставшее в переднюю стенку прямой кишки на протяжении около 30 мм. Образование выступало в просвет прямой кишки на 12 мм, его размер составлял 66×57×55 мм. В проекции обоих яичников определялись неоднородные жидкостные образования: справа размером 60×48 мм, слева — 66×65 мм. Образования с толстыми стенками и множественными перегородками содержали элементы крови, горизонтальные уровни. Мочевой пузырь — без особенностей (рис. 1, цв. вклейка).

По данным ректосигмоскопии передняя стенка прямой кишки на протяжении приблизительно 3 см (дистальная граница — в 10 см от ануса) деформирована извне. По дистальному

и проксимальному краям зоны деформации определялись 2 узла вишневого цвета неправильной формы — до 7 и 15 мм соответственно.

На основании жалоб, анамнеза, данных осмотра и инструментальных исследований выставлен диагноз: «Генитальный эндометриоз: ретроцервикальный эндометриоз с трансмуральным прорастанием стенки прямой кишки и влагалища, перитонеальный эндометриоз с облитерацией Дугласова кармана, овариальный эндометриоз, эндометриоз маточных труб, аденомиоз. Первичное эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Тазовые перитонеальные спайки IV степени. Серозоцеле малого таза».

С учетом распространения патологического процесса для уменьшения размеров инфильтрата в качестве предоперационной подготовки назначен прием агонистов гонадотропного релизинг-гормона (леупролид ацетат 3,75 мг внутримышечно № 4).

После проведенного лечения отмечено клиническое улучшение: снизилась интенсивность боли, восстановилась работоспособность.

Данные МРТ в динамике через 4 мес не зафиксировали изменений размеров инфильтрата.

После получения информированного согласия на проведение хирургического вмешательства 12 апреля 2016 г. пациентке проведены нижнесрединная лапаротомия, правосторонняя аднексэктомия, левосторонняя тубэктомия, миометрэктомия, иссечения ретроцервикального эндометриодного инфильтрата с клиновидной резекцией прямой кишки и стенки влагалища в заднем своде.

Интраоперационно: в малом тазе — конгломерат, состоящий из матки, придатков, прямой кишки. Органы при осмотре не дифференцируются. Осмотру доступна только передняя стенка матки и сигмовидная кишка выше конгломерата. Дугласов карман облитерирован. Вся задняя поверхность матки сращена с кишкой и придатками, которые фиксированы в области крестцово-маточных связок. После выполненного висцеролиза визуализирована задняя поверхности матки с фиксированным образованием — мягкотканым синюшного цвета размером 50×60 мм, исходящим из правых придатков и прорастающим в матку. Яичниковая ткань не дифференцируется. Маточная труба деформирована, отечна, с запаянным ампулярным концом. Левые придатки фиксированы к матке в области крестцово-маточных связок. Яичник уменьшен в размерах со стигмой

овуляции. Маточная труба представлена гидросальпинксом. Образование, исходящее из правых придатков, отделено от матки. Учитывая выраженные морфологические изменения, отсутствие яичниковой ткани, решено выполнить правостороннюю аднексэктомию. Проведена тубэктомия слева. Матка увеличена из-за узлового образования размером 30×30 мм, локализованного в толще задней стенки матки без четких границ с прилежащим миометрием (узловой аденомиоз). Выполнена миомэктомия в пределах здоровых тканей. Из инфильтрата выделены мочеточники и освобождены на всем протяжении. Ретроцервикальный инфильтрат отделен от матки до влагалитического свода. Иссечена стенка влагалитца в пределах здоровых тканей. Поэтапно инфильтрат отделен от кишки до зоны трансмурального прорастания. В зоне прорастания выполнена клиновидная резекция кишки (рис. 2, 3, цв. вклейка).

Диагноз наружного генитального эндометриоза подтвержден гистологическим исследованием.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана для дальнейшего амбулаторного лечения и наблюдения в течение 13 сут.

В ноябре 2016 г. проведен контрольный осмотр в условиях РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. На момент осмотра пациентка жалоб не предъявляла. Менструальный цикл после отмены агонистов гонадотропного релизинг-гормона восстановился через 2 мес.

Объективно: при осмотре в зеркалах в области заднего свода определялась фиброзная перетяжка. Других патологических изменений не выявлено.

Выполнено МРТ органов малого таза: матка не увеличена, расположена обычно, отмечалось некоторое расширение переходной зоны на отдельных участках. Контур матки не везде четкий. В левом яичнике определялись два жидкостных образования размерами 20×21×28 и 25×15 мм. Прямая кишка без особенностей. Мочевой пузырь не изменен. Тазовые лимфоузлы не увеличены (рис. 4, цв. вклейка).

Патологические инфильтраты и объемные образования отсутствовали.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что, несмотря на проведенное гормональное лечение в послеоперационном периоде, у женщины не удалось достичь дли-

тельной ремиссии, о чем свидетельствовали сохранившийся болевой синдром и усилившиеся боли. Лишь проведение хирургического вмешательства позволило достичь желаемого результата и сохранить репродуктивный потенциал пациентки.

Накопившиеся данные рассматривают эндометриоз как хроническое заболевание, требующее пожизненной терапии, что неосуществимо у пациенток, имеющих репродуктивные планы.

Ретроцервикальный эндометриоз является сложной медико-социальной проблемой, требующей при неэффективности консервативной терапии проведения комбинированных хирургических вмешательств с привлечением хирургов, урологов, проктологов, имеющих значительный опыт проведения обширных тазовых операций. Должны быть предусмотрены соответствующие расходные материалы и инструменты (уретральные стенты, сшивающие аппараты линейного и циркулярного анастомозов).

Обязательным условием для проведения операций при распространенных инфильтративных формах эндометриоза является получение информированного согласия на изменение объема операции, если таковое будет необходимо.

Контактная информация:

Узлова Алеся Викторовна — врач-акушер-гинеколог, зав. гинекологическим отделением.

Гомельская областная клиническая больница.

г. Гомель, ул. Братьев Лизюковых 5, сп. тел. +375 0232 40-07-75.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. В. У., А. С. П.

Сбор и обработка материала: А. С. П., И. В. М., Т. Н. З., А. В. У.

Написание текста: А. В. У., А. С. П.

Редактирование: А. С. П.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Adamyan L. V., ed. *Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical recommendations for managing patients.* Moscow; 2013; 9—37. (in Russian)
2. Taylor M. M. *Endometriosis — a missed malady.* AORN J. 2003; 77: 298—303.
3. Mueck O. A. *Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis.* Expert Rev. Obstet. Gynecol. 2011; 6(1): 5—15.
4. Nisenblat V., Bossuyt P. M. M., Shaikh R., et al. *Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis.* Cochrane Database Syst. Rev. 2016; Is. 5.
5. Nnoaham K. E., Hummelshoj L., Kennedy S. H., et al. *Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study.* Fertility Sterility. 2012; 98(3): 692—701.

Поступила 02.11.17.

¹Н. В. МАТИЕВСКАЯ, ²Л. П. ТИТОВ, ¹О. С. ВОЛОСАЧ, ¹Т. В. ЛИПО, ³И. А. КУЗЬМИЧ, ³О. В. ОСТРОВСКАЯ

ТЯЖЕЛЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ, ВЫЗВАННЫЙ *LISTERIA INNOCUA*

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь,

²РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь,

³Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

*Представлен редкий случай тяжелого менингоэнцефалита, вызванного *Listeria innocua*, у пациента 53 лет с отсутствием фоновых иммуносупрессивных заболеваний, а также обзор литературы по рассматриваемой инфекционной патологии.*

Ключевые слова: листериоз, менингоэнцефалит, *Listeria innocua*.

*The rare case of severe meningoencephalitis caused by *Listeria innocua* in a male 53-year old patient without known background immunosuppressive pathologies and a literature review on the infection are presented.*

Key words: listeriosis, meningoencephalitis, *Listeria innocua*.

HEALTHCARE. 2018; 6: 65—71.

SEVERE MENINGOENCEPHALITIS CAUSED BY *LISTERIA INNOCUA*

N. V. Matsiyuskaya, L. P. Titov, O. S. Volosach, T. V. Liopo, I. A. Kuzmich, O. V. Ostrovskaya

Листериоз — локальное или системное, острое или хроническое инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое бактериями рода *Listeria*, характеризующееся поражением центральной нервной системы, печени, селезенки и других органов. Заболевание чаще всего проявляется в виде ангины, конъюнктивита, сепсиса и менингоэнцефалита. У лиц с ослабленной иммунной системой листериоз может завершиться смертельным исходом [1]. По данным американского центра контроля и предотвращения заболеваний, в США в год регистрируется около 1600 случаев заболевания людей листериозом, при этом число смертельных случаев составляет около 260 (16,25%) [2]. Ведущим возбудителем листериоза у человека является *L. monocytogenes*, хотя сообщалось о случаях инфекции, вызванных *L. welshimeri*, *L. seeligeri* и *L. ivanovii* [3—5]. Широко распространенная в окружающей среде и в пище *L. innocua* ранее считалась непатогенной, однако в настоящее время в научной литературе накопилась информация о летальных случаях бактериемии и менингоэнцефалитов, вызванных *L. innocua*, как у людей, так и у животных [7, 8]. Ранее листериоз считали типичным зоонозом, но в настоящее время его относят к сапронозам. Основным источником и резервуаром возбудителя инфекции признаны объекты внешней среды и природные субстраты (растительные, почвенные, водные), в которых листерии способны размножаться [9]. Основной путь инфицирования человека листерией —

пищевой. Люди заражаются при употреблении контаминированных продуктов питания, которые не подвергались адекватной обработке. Особо следует отметить важность термической обработки для таких продуктов, как мясо, молочные продукты, овощи. Повышенную опасность представляют также продукты быстрого приготовления, мясные полуфабрикаты и др. Листерии способны размножаться даже при низких температурах в продуктах, хранящихся в холодильниках [10]. Кроме алиментарного, возможны и другие пути заражения человека, например, контактный (от инфицированных животных) и аэрогенный (при работе с контаминированными шкурами и шерстью животных) [11, 12]. Чаще листериоз встречается в форме спорадической заболеваемости, однако могут регистрироваться и вспышки данной инфекции, сопровождающиеся летальными исходами [13, 14]. Учитывая, что данное заболевание в последнее время приобретает все большее медико-социальное значение, изучение как клинических, так лабораторных аспектов листериозной инфекции представляется актуальным.

Цель работы: представить клинический случай тяжелого менингоэнцефалита, вызванного *L. innocua*, и обзор научной литературы по данной патологии.

Клинический случай. Пациент Ч., 53 года, проживающий в Гродно, поступил в Гродненскую областную инфекционную клиническую больницу (ГОИКБ) 19.01.2017 с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр,

головную боль пульсирующего характера в теменной области, общую слабость, одышку.

Заболел за сутки до поступления, когда повысилась температура тела до 38,8 °С, появилась пульсирующая головная боль в теменной области. С целью снижения температуры тела принимал ацетилсалициловую кислоту. 19.01.2017 обратился за медицинской помощью к участковому терапевту и был направлен на госпитализацию в ГОИКБ. Из перенесенных заболеваний отмечает ОРИ, страдает хроническим бронхитом. Эпидемиологически контакты с инфекционными заболеваниями не установлены, за 2 нед до настоящего заболевания выезжал за пределы страны в Россию (Москва). Пациент сообщил об ежедневном употреблении молочных (сыр) и мясных (колбаса, ветчина) продуктов, которые продаются в нарезанном виде в вакуумных упаковках. Данные продукты приобретались в продовольственных магазинах и употреблялись без термической обработки во время обеденного перерыва.

При поступлении в стационар мужчина жаловался на интенсивную головную боль в теменной области, повышение температуры тела до 38,8 °С, выраженную слабость. Общее состояние пациента было расценено как тяжелое. Отмечались выраженная слабость и сонливость. В пространстве, месте, времени, собственной личности ориентирован правильно. Речь внятная, на вопросы отвечал правильно, с задержкой. Лицо симметрично. Отмечалась девиация языка влево. Парезов, параличей не выявлено. Сила в конечностях достаточная. Выявлены положительные менингеальные симптомы: выраженная ригидность мышц затылка и резко положительные симптомы Кернига с обеих сторон, фотофобия. Кожные покровы бледно-розовые, сыпи не было, периферические лимфоузлы не пальпировались. В полости рта обнаружено несколько кариозных зубов. Частота дыхания — 18/мин, частота сердечных сокращений — 84 уд./мин, АД — 130/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови при поступлении отмечался лейкоцитоз — $16,3 \cdot 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом: палочкоядерные нейтрофилы — 3%, сегментоядерные — 85%, лимфоциты — 11%, моноциты — 1%, эритроциты — $4,34 \cdot 10^{12}/\text{л}$, ге-

моглобин — 136 г/л, тромбоциты — $140 \cdot 10^{12}/\text{л}$, СОЭ — 8 мм/ч.

В анализе спинномозговой жидкости (СМЖ) при поступлении отмечен плеоцитоз — $326 \cdot 10^6/\text{л}$ нейтрофильного характера (таблица).

Учитывая клинико-лабораторные данные, при поступлении выставлен диагноз: «Гнойный менингит (этиология уточняется), тяжелое течение. Хронический бронхит, ДН 1». Пациент госпитализирован в реанимационное отделение. С антибактериальной целью назначен цефтриаксон по 2 г 2 раза/сут внутривенно, ванкомицин по 1 г 2 раза/сут внутривенно. Проводилась интенсивная дезинтоксикационная, дегидратационная терапия.

23.01.2017 пациент осмотрен неврологом, выявлена очаговая симптоматика, рекомендована магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Заключение МРТ: МР-признаки участков глиоза в головном мозге (по типу сосудистой энцефалопатии, некоторые из которых могут быть остаточными изменениями после ранее перенесенного инсульта, черепно-мозговой травмы), нормотензивной смешанной гидроцефалии с преобладанием внутренней. На фоне дегенерации нельзя исключить наличие кальцинатов в правом полушарии мозга. Данных в пользу объемного процесса, демиелинизирующего заболевания, участков «свежего» отека не получено.

На фоне проводимой терапии состояние пациента оставалось тяжелым, сохранялась фебрильная температура тела, выраженная головная боль, вялость, заторможенность. Лабораторно сохранялся лейкоцитоз ($12,6 \cdot 10^9/\text{л}$), СРБ — 111 г/л, уровень прокальцитонина — 1,28 нг/л, умеренное повышение активности АЛТ — 230 МЕ/л, АСТ — 150 МЕ/л, другие биохимические показатели были в пределах нормы. В анализе СМЖ от 23.01.2017 выявлено нарастание плеоцитоза до $860 \cdot 10^6/\text{л}$ (нейтрофилы — 98%, лимфоциты — 2%), белок — 1,13 г/л (таблица).

Установлен диагноз: «Сепсис (возможно, одонтогенный). Гнойный менингоэнцефалит, тяжелое течение (этиология уточняется). Хронический бронхит, ДН 1».

В связи с отсутствием положительной динамики в клинических проявлениях заболевания, отрицательной динамикой показателей СМЖ 23.01.2017 антибактериальная терапия была изменена: цефтриаксон заменен на меропенем

Характеристика показателей СМЖ в динамике заболевания в период с 19.01.2017 по 15.02.2017

Дата	Цвет	Прозрачность	Плеоцитоз в 1 мкл	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Уровень белка, г/л
19.01.2017	Светло-желтая	Прозрачная	326	95	5	0,57
23.01.2017	Светло-желтая	Прозрачная	860	98	2	1,13
24.01.2017	Светло-желтая	Прозрачная	729	72	28	1,2
27.01.2017	Светло-желтая	Прозрачная	704	76	24	1,0
31.01.2017	Светло-желтая	Прозрачная	256	35	65	1,0
07.02.2017	Светло-желтая	Прозрачная	137	13	87	0,52
15.02.2017	Бесцветная	Прозрачная	72	10	90	0,48

по 2 г 3 раза/сут внутривенно капельно, продолжено лечение ванкомицином, добавлен метронидазол 0,5—100 мг внутривенно капельно 3 раза/сут. Пациент осмотрен стоматологом, выполнена экстракция 2 зубов.

Состояние пациента несмотря на интенсивную терапию оставалось тяжелым: сохранялись головная боль, слабость, выраженная ригидность затылочных мышц и другие менингеальные симптомы, фотофобия, периодически повышалась температура тела до субфебрильных и фебрильных цифр. В общих анализах крови отмечался умеренный лейкоцитоз (11—12·10⁹ /л), увеличение СОЭ до 25—30 мм/ч.

В дальнейшем, учитывая тяжесть состояния, пациенту неоднократно выполнялось исследование СМЖ (см. таблицу).

Как видно из таблицы, у пациента отмечено длительное сохранение (более 3 нед) воспалительных изменений в СМЖ, представленных умеренно выраженным плеоцитозом нейтрофильного характера, повышением уровня белка. Воспалительные изменения СМЖ ассоциировались с клиническими проявлениями заболевания: лихорадкой, головной болью, длительно сохраняющимися выраженными менингеальными симптомами.

Для определения этиологии заболевания проводили микробиологическое исследование крови и ликвора. Забор биологического материала выполняли по микробиологическим методикам в соответствии с инструкцией по применению Минздрава Республики Беларусь «Микробиологические методы исследования биологического материала» [15]. При исследовании крови на стерильность с помощью автоматического анализатора ВАСТЕС 9120 (Becton Dickinson, США) рост микроорганизмов не выявлен. Дважды выполнялось исследование ликвора с помощью латекс-теста на *Neisseria meningitis*, *Streptococcus pneumonia*,

Haemophilus influenza — результаты были отрицательными.

Полученный при спинномозговой пункции ликвор засеивали на сывороточный и кровяной агар. Засеянные чашки Петри немедленно доставляли в бактериологическую лабораторию и помещали в термостат. При микроскопии нативного препарата ликвора, окрашенного по Граму, микроорганизмы не обнаружены. Засеянные среды инкубировали при 37 °С, ежедневно контролируя наличие роста. Появление роста колоний на кровяном агаре было отмечено на 4-е сутки инкубации. При бактериоскопии выросших колоний обнаружены мелкие грамположительные палочки, одиночные и в виде коротких цепочек, по морфологии сходные с коринебактериями. Верификацию видовой принадлежности выделенной культуры проводили на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux, Франция). В результате проведенных исследований ликвора у пациента была идентифицирована *L. innosua* (вероятность 99%). Чувствительность к антибиотикам выделенной культуры проводили диско-диффузионным методом на агаре Мюллера — Хинтона с 5% дефибринированной кровью с использованием дисков фирмы Himedia (Индия). Учет результатов проводили измеряя диаметр (с регистрацией диаметра диска) задержки роста. Возбудитель демонстрировал высокую чувствительность к антимикробным препаратам. Выделенная культура оказалась чувствительна к ампициллину, тайгециклину, ванкомицину, линезолиду, гентамицину, амикацину, меропенему, моксифлоксацину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, клиндамицину, эритромицину. При постановке реакции агглютинации с аутоштаммом выделенной культуры на 2-й неделе заболевания (02.02.2017) получена положительная реакция в титре 1:80.

После получения результата бактериологического исследования ликвора и выделения культуры *L. innocua* предыдущая антибактериальная терапия была отменена, назначен амписульбин по 1,5 г 3 раза/сут внутривенно и ципрофлоксацин 200 мг 2 раза внутривенно. В течении заболевания отмечена положительная динамика: исчезла головная боль, значительно улучшилось самочувствие пациента, нормализовалась температура тела, постепенно исчезли менингеальные симптомы. Параллельно с положительной динамикой клинических проявлений заболевания отмечена медленная санация ликвора, начиная с 31.01.2017 (см. таблицу). Пациент выписан домой из стационара на 29-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового терапевта и невролога.

Обсуждение

Род *Listeria* включает 6 видов, которые разделены на 3 больших филогенетических кластера: *L. monocytogenes* — *L. innocua*, *L. ivanovii* — *L. seeligeri* — *L. welshimeri* и *L. grayi*. Доказанным патогеном для человека является *L. monocytogenes*, которая вызывает различные клинические формы заболевания в виде менингита, менингоэнцефалита, септицемии, абортос, перинатальной инфекции, гастроэнтеритов.

L. innocua филогенетически очень близка *L. monocytogenes*, как правило, эти микроорганизмы сосуществуют в различных экологических нишах, продуктах питания и клинических образцах. Несмотря на то что эти два вида очень схожи по экологическим, биохимическим и генетическим признакам, *L. innocua* традиционно считается непатогенным микроорганизмом. По результатам молекулярно-генетических исследований предполагается, что *L. innocua* является относительно молодым видом, эволюционно происходящим от *L. monocytogenes*, представляет редкий пример эволюции возбудителя в сторону уменьшения вирулентности, что, возможно, позволяет виду лучше адаптироваться к условиям окружающей среды. По результатам мультилокусного секвенирования генома вид *L. innocua* подразделяют на 4 подгруппы. Большинство штаммов относят к подгруппам А и В. В то же время обнаружены редкие «гибридные» штаммы *L. innocua*, которые содержали ген вирулентности *inlJ* (адгезин), при

этом оставаясь непатогенными для лабораторных животных [16].

Известно, что вирулентность *L. monocytogenes* связана с продукцией листериолизина О (LLO), кодируемого геном *hly*, расположенным в так называемом регионе *Listeria Pathogenicity Island I* (LPI-1) [1, 17]. В последнее время также обнаружено, что некоторые штаммы линии I *L. monocytogenes* обладают дополнительным участком в геноме, обозначаемым как LPI-3, который кодирует второй гемолизин, названный листериолизин S (LLS). Он является одним из посттрансляционно модифицированных цитолизинов — доказанных факторов патогенности для человека (*Streptolysin S* (SLS), *Clostridium botulinum* / *Clostridiumsporogenes-associated Clostridiolysin S* и др.) [16, 17].

В исследовании выполнено секвенирование участка генома для проверки наличия гена *lisa* в изолятах *L. monocytogenes* (83 образца) и *L. innocua* (64 образца). Среди 83 изолятов *L. monocytogenes* 30 относились к I линии, 50 — к II и 3 — к III. Ген *lisa* идентифицирован лишь в 70% (21 из 30) изолятов *L. monocytogenes* I линии. Интересно, что в изолятах *L. innocua* 45 (70,3%) образцов были *lisa*-позитивными, однако только в 11 из них обнаружены фрагменты генома, сопоставимые по размеру и организации участка LPI-3, найденному у штаммов линии I *L. monocytogenes*. Эти 11 изолятов выделены в европейских странах в 1984—2000 гг. Они были изолированы от различных источников, включая куриное мясо, сыр, баранину и биологический материал человека. Таким образом, показано, что существуют изоляты *L. innocua*, которые имеют ассоциированные с *L. monocytogenes* гены вирулентности [16, 17]. В связи с этим можно предположить, что определенные штаммы *L. innocua* способны проявлять вирулентные свойства, подобные таковым у *L. monocytogenes*.

Подтверждением данному предположению служат представленные в научной литературе достоверно верифицированные случаи инфекционных заболеваний человека и животных, вызванных *L. innocua*.

В наиболее ранней публикации (1994) был описан случай менингоэнцефалита, вызванный *L. innocua*, у овцы. Гистологически поражение мозга было представлено васкулитом с периваскулярными инфильтратами в среднем мозге. Культура *L. innocua* выделена из ткани

гипофиза и подтверждена биохимическими тестами, API Listeria (BioMerieux UK Ltd), а также отсутствием генов *hly* и *prfA* с использованием ПЦР-анализа и секвенирования двух варибельных областей 16S-рДНК [18].

Описан также первый случай церебрального листериоза, вызванного *L. innocua*, у быка. У животного имелись неврологические признаки, характеризующиеся слабостью, нарушением координации движений, вялостью. Гистопатологическая оценка ткани головного мозга выявила мультифокальные микроабсцессы, периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, васкулит, отек и кровоизлияния. Все повреждения распространялись от продолговатого мозга до области базальных ядер / теменной коры. Иммуногистохимические исследования были положительны на *Listeria spp.* в мозговой ткани. Однако более детальный иммуногистохимический анализ дал негативный результат для *L. monocytogenes*, нейротропных флавивирусов, BVDV, бычьего герпеса 1, *Chlamydomphila spp.*, *Histophilussomni*. ПЦР была отрицательной для вируса герпеса овец. *L. innocua* выделена культуральным методом из ствола мозга животного и идентифицирована с помощью биохимических тестов. Впоследствии *L. innocua* подтверждена с помощью дуплексной ПЦР. Таким образом, доказана этиологическая роль *L. innocua* в данном клиническом случае. Авторы сделали вывод о том, что *L. innocua* следует включать в дифференциальный диагноз тромботического менингоэнцефалита, злокачественной катаральной лихорадки и церебрального листериоза у крупного рогатого скота [19].

Необычный случай менингита, ассоциированного с вентрикулоперитонеальным шунтом, описан в 2014 г. у 9-месячного ребенка, который получал лечение адренокортикотропным гормоном в связи с инфантильными спазмами. Ребенок поступил в клинику с высокой температурой — до 38,6 °С, рвотой. Результаты лабораторных исследований следующие: гемоглобин — 6,7 г/дл; лейкоциты — 5420/мм³; тромбоциты — 169 000/мм³; СРБ — 100 мг/л (нормальный менее 5 мг/л). При анализе СМЖ количество лейкоцитов составляло 480/мм³, белок — 46 мг/дл, глюкоза — 35 мг/дл. *L. innocua* выделяли в культуре СМЖ [21].

Наиболее известен случай фатальной бактериемии *L. innocua*, представленный француз-

скими учеными в 2003 г. [7]. Женщина 62 лет была госпитализирована в тяжелом состоянии с признаками септического шока, выраженной слабостью, наличием желтухи. В анамнезе — гипертония, астма, подагра и остеоартрит. В течение 3 сут до госпитализации ее беспокоили абдоминальные боли в правом верхнем квадранте. Температура тела при поступлении 39,9 °С. Отмечалось прогрессирующее нарушение сознания. Пациентка госпитализирована в отделение интенсивной терапии, налажена искусственная вентиляция легких, гемодинамическая поддержка. В общем анализе крови при поступлении количество лейкоцитов было 9,5·10⁹/л, гемоглобин — 9,1 г/дл, тромбоциты — 22 000/мм³, креатинин — 198 ммоль/л, СРБ в сыворотке крови — 210 мг/л, билирубин — 89 мкмоль/л; АСТ — 257 МЕ/л; АЛТ — 143 МЕ/л; гамма-глутамилтранспептидаза — 641 МЕ/л. В артериальной крови отмечен тяжелый метаболический ацидоз.

При абдоминальном ультразвуковом исследовании выявлены признаки холангита. Были взяты 2 пробы крови для бактериологического исследования и начата эмпирическая антибактериальная терапия цефотаксимом и орнидазолом. Состояние пациентки ухудшалось, нарастали признаки печеночной недостаточности, ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности. Было выполнено хирургическое вмешательство, выявившее холангит с некрозом печени. Пациентка умерла через 40 ч после госпитализации [7].

Культура крови, забранная при поступлении, инкубировалась в автоматизированной системе VacT/ALERT (BioMerieux, Франция). Из образца, находившегося в аэробных условиях, получен положительный результат через 4 сут инкубации. Микроорганизмы представлены мелкими грамположительными палочками, напоминающими коринебактерии. Через 24 ч инкубации выявлены мелкие колонии белого цвета, негемолитические. При применении системы идентификации Api Coryne (BioMerieux) в базе данных API Plus версии 2.0 установлено соответствие «хорошей идентификации» *L. monocytogenes* и/или *L. innocua*. Штамм отправлен в национальную референс-лабораторию *Listeria* (Институт Пастера, Париж, Франция) для окончательной идентификации и серотипирования, где клинический изолят был идентифицирован как *L. innocua* с вероятностью 99,6%

с использованием теста Api Listeria (BioMerieux). Секвенирование региона гена *16S* также подтвердило наличие *L. innocua*. Таким образом, был представлен первый документально подтвержденный случай тяжелой бактериемии, вызванной *L. innocua*, у человека. Характерно, что в данном случае у пациентки отсутствовали указания на сопутствующие иммуносупрессивные заболевания [7].

Случай менингита, вызванного *L. innocua*, у 72-летней женщины, длительно получавшей иммуносупрессивную терапию по поводу ревматоидного артрита, опубликован в 2014 г. Пациентка поступила в клинику с лихорадкой до 39,5 °С, нарушением сознания, ригидностью мышц затылка. За 5 мес до этого она перенесла менингомиелорадикулит с выделением из СМЖ вируса Эпштейна — Барр. Была выполнена люмбальная пункция, цитоз составил 3848 мм³ (лимфоциты — 60%). При бактериоскопии ликвора обнаружены грамположительные палочки, напоминавшие коринебактерии, что позволило предположить наличие *L. monocytogenes*. Однако на суточной культуре СМЖ на кровяном агаре отмечен рост небольших белесоватых негемолитических колоний, что было нетипично для *L. monocytogenes*. Дальнейшую идентификацию культуры проводили с помощью биохимических тестов с использованием GP-карт на системе VITEK 2 и молекулярно-генетических методов с экстракцией ДНК микроорганизма. Анализ секвенирования области *16S*—*23S* показал 99% нуклеотидную идентичность с геномом *L. innocua*, депонированного в GenBank. Пациентке выставлен диагноз острого менингита, осложненного обструктивной гидроцефалией. С учетом чувствительности микроорганизма назначены ампициллин каждые 6 ч и 80 мг гентамицина каждые 8 ч. После кратковременного улучшения состояния на фоне практически полной санации ликвора у пациентки развилась пневмония, вызванная *Acinetobacter baumannii*, резистентного к широкому спектру антибиотиков (ванкомицин, левофлоксацин, линезолид, колистин, тигециклин и флуконазол), приведшая к летальному исходу [8].

В представленном случае диагноз тяжелого менингоэнцефалита, вызванного *L. innocua*, был обоснован особенностями эпидемиологического анамнеза — многократное употребление молочных продуктов и мясных полуфабрикатов

без термической обработки; наличием клинических проявлений заболевания с нетипично затяжным течением, торпидным к проводимой антибактериальной терапии, длительной лихорадкой, выраженными менингеальными симптомами, наличием очаговой неврологической симптоматики, медленной санацией ликвора; выделением культуры *L. innocua* из ликвора и отрицательными результатами исследования ликвора на другие микроорганизмы, а также быстрой положительной динамикой в состоянии пациента на фоне целенаправленной антибактериальной терапии. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на чувствительность возбудителя к широкому спектру антибиотиков *in vitro*, клиническая и лабораторная эффективность терапии была отмечена после включения в схему амписульбина, который является стандартом терапии листериозной инфекции в комбинации с аминогликозидами [1, 7, 8]. Этиология заболевания установлена бактериологически, верифицирована на микробиологическом анализаторе VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция) с вероятностью 99% и подтверждена положительной реакцией аутоагглютинации с выделенной культурой возбудителя. Особенностью данного случая является отсутствие у пациента значимых иммуносупрессивных фоновых заболеваний и прием иммуносупрессивных препаратов.

Таким образом, данные научной литературы обосновывают и подтверждают возможность существования у человека тяжелых инфекционных заболеваний, вызванных *L. innocua*. Нами представлен клинический случай тяжелого менингоэнцефалита, вызванного *L. innocua*, у 53-летнего мужчины с отсутствием фоновой иммуносупрессии. *L. innocua*, выделенная из клинического материала у пациентов, должна рассматриваться как этиологический агент заболевания, необходимо проведение целенаправленной антибактериальной терапии.

Описанный клинический пример успешного лечения пациента с тяжелым менингоэнцефалитом, вызванным *L. innocua*, демонстрирует необходимость тесного контакта инфекциониста с клиническим микробиологом. Проводимая эмпирическая терапия без учета возбудителя и его антибиотикочувствительности не всегда оказывается эффективной. Этиологическая расшифровка диагноза и выбор антибиотиков для рациональной этиотропной

терапии должны базироваться как на клинико-эпидемиологических, лабораторных данных, так и на результатах микробиологического исследования различных биологических материалов пациента.

Контактная информация:

Матиевская Наталья Васильевна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней. Гродненский государственный медицинский университет. 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел +375 152 43-53-01.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. П. Т. Сбор и обработка материала: О. В. О., И. А. К. Написание текста: Н. В. М., О. С. В., Т. В. Л. Редактирование: Л. П. Т., Н. В. М., О. С. В.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Gaziumarova L. D., Titov L. P. Listeriosis: epidemiology, aethiopathogenesis and methods of laboratory diagnosis. *Zdravookhranenie*. 2011; 10: 9—15. (in Russian)
2. Listeria (Listeriosis): Center for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/listeria/index.html>.
3. Allerberger F. Listeria: growth, phenotypic differentiation and molecular microbiology FEMS. *Immunol. Med. Microbiol.* 2002; 35: 183—9.
4. Andre P., Genicot A. First isolation of Listeria welshimeri from human beings. *Zentbl. Bakterien. Mikrobiol. Hyg. A*. 1987; 263: 605—6. (in French)
5. Rocourt J., Hof H., Schrettenbrunner A., et al. Meningit e purulente aigue a Listeria seeligeri chez un adulte immunocompetent. *Schweiz Med. Wochenschr*; 1986. 116: 248—51. (in German)
7. Perrin M., Bremer M., Delamare C. A fatal case of Listeria innocua bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 5308—9.
8. Favaro M., Sarmati L., Sancesario G., Fontana C. First case of Listeria innocua meningitis in a patient on steroids and etanercept. *JMM Case Rep*. 2014. Available at: <http://jmmcr.microbiologyresearch.org/content/journal/jmmcr/10.1099/jmmcr.0.003103>.
9. Tartakovskiy I. S. Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostic. *Klinich. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2000; 2: 20—30. (in Russian)
10. Ibragimova M. A. Modern aspects of listeria infections (literature review). *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachev*. 2016; 1: 84—91. (in Russian)
11. Tartakovskiy I. S., Maleyev V. V., Ermolaeva S. A. Listeria: Role in Human Infectious Pathology and Laboratory Diagnostics. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2002. 200 s. (in Russian)
12. Wing E. G., Gregory S. H. Listeria monocytogenes clinical and experimental update. *J. Infec. Dis.* 2002; 185(1): 18—24.
13. 2008 Canada listeriosis outbreak: Wikipedia. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/2008_Canadian_listeriosis_outbreak.
14. Multistate Outbreak of Listeriosis Linked to Whole Cantaloupes from Jensen Farms, Colorado: Center for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/listeria/outbreaks/cantaloupes-jensen-farms/index.html>.
15. Kolomiets N. D., Tonko O. V., Serookaya T. I. i dr. Mikrobiologicheskie metody issledovaniya biologicheskogo materiala: instruktsiya po primeneniyu № 075-0210: utv. Zamestitelem Ministra zdravookhraneniya Respubliki Belarus, glavnyim gosudarstvennym sanitarnym vrachom Respubliki Belarus 19.03.2010. Minsk: 2010. 123 s. (in Russian)
16. Chen J., Chen Q., Jiang L., et al. Internalin profiling and multilocus sequence typing suggest four Listeria innocua subgroups with different evolutionary distances from Listeria monocytogenes. *BMC Microbiol.* 2010; 10: 97.
17. Clayton E. M., Daly K. M., Guinane C. M. Atypical Listeria innocua strains possess an intact LIPI-3. *BMC Microbiol.* 2014; 14: 58.
18. Walker J. K., Morgan J. H., McLauchlin J., et al. Listeria innocua isolated from a case of ovine meningoencephalitis. *Vet. Microbiol.* 1994; 42(2—3): 245—53.
19. Rocha P. R., Dalmaso A. G., Casalone C., et al. Atypical cerebral listeriosis associated with Listeria innocua in a beef bull. *Res. Vet. Sci.* 2013; 94(1): 111—14.
20. Karli A., Sensoy G., Unal N., et al. Ventriculoperitoneal shunt infection with Listeria innocua. *Pediatr. Int.* 2014; 56(4): 621—33.

Получена 04.09.17.



В 1910 году заведующий кафедрой фармакологии и фармации медицинского факультета Варшавского университета доктор медицины, профессор В. И. Никольский (1850—?) опубликовал статью «Медицина и больные (о принципах и методах индивидуализированного лечения)». Ученый поставил вопрос о необходимости разработки научного подхода к индивидуализации лечения больных и призвал «взяться за изучение индивидуальных явлений в физиологическом, патологическом и терапевтическом (фармакологическом) отношении».

ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ НИКОЛЬСКИЙ*

МЕДИЦИНА И БОЛЬНЫЕ (о принципах и методах индивидуализированного лечения)

<...>

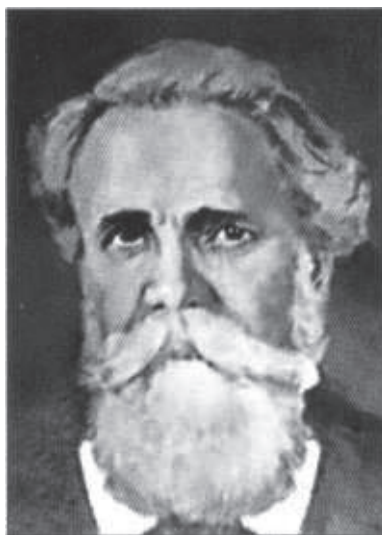
Что же касается лечения больных при помощи других способов, нехирургических, то есть при помощи различного рода врачебных средств, лекарственных и нелекарственных, то, полагаем, никто не станет отрицать довольно существенных приобретений медицины за последнее время и в этом направлении. Отметим, к примеру, органотерапию, сывороточную терапию, лечение световыми лучами, усовершенствованное лечение на курортах, ценные находки в виде некоторых лекарственных веществ из огромного ряда вновь предлагаемых лекарств и пр. Однако вряд ли возможно оспаривать, что эти успехи следует считать значительно ниже успехов хирургического лечения, так что в настоящее время многие удаchi и даже подчас весьма блестящие результаты терапевтического вмешательства обязаны не только новым изобретениям, но и главным образом личной опытности и личному творчеству врачей, получивших медицинское образование, как это было и в прежнее время.

Если бы в только что приведенной оценке терапии скрывалось отчасти умаление ее заслуг, то и тогда было бы полезно выяснить, в чем

же заключается некоторого рода отсталость терапевтических мероприятий в наше время по сравнению с хирургическими? Все эти чрезвычайно важные и существенные вопросы в весьма сложном врачебном деле, как мы полагаем, заслуживают самого глубокого внимания и неотложного решения со стороны врачей.

По нашему мнению, вопросы эти разрешаются следующим образом. Отсталость терапевтических мер сказывается в

конце концов все еще в преобладании при лечении эмпирических способов перед рациональными, как это было и раньше, а также в невозможности с положительностью и всякий раз знать степень участия в деле излечения больных, с одной стороны, врачебных мер, средств и, с другой, — самой природы организма. Причины же этих недостатков терапии скрываются часто в отсутствии вполне научных данных для решения именно таких практических задач, которые предлагаются врачам для лечения больных.



Следовательно, вопросы о достижении наибольшей успешности лечения сводятся к выработке соответствующих методов лечения при том или другом заболевании, вполне отвечающих этим задачам и вполне обоснованных в научном отношении.

*История медицины: учебное пособие: в 3 кн. Книга третья: Хрестоматия. М., 2017. Разд. 5. С. 362—368.

Необходимо сознаться, что в наше время все медицинские науки, по содержанию своих исследований, стоят часто довольно далеко от тех практических задач, которые возникают при лечении, и медицина как теория далеко не всегда идет рука об руку с медицинской практикой, которая редко с большой пользой для дела применяет данные медицинских наук, а эти последние еще реже пользуются для своих изысканий богатыми клиническими материалами.

Разумеется, медицинские науки (физиология, патология и терапия с фармакологией) издавна, казалось бы, обязаны были прежде всего осветить свою область исследований в общем смысле, а потом уже они фактически могли бы затронуть и разрешить с точностью те вопросы, решение которых тесно связано с разъяснением направлений деятельности врача у постели больного. Однако до самого последнего времени создалось такое положение, что многие работы из области медицинских наук хотя и раскрывают перед нами все новые и новые факты и даже, можно сказать, все новые и новые горизонты, неведомые нам до того и побуждающие нас заняться их освещением, но все-таки остаются совсем не восполненными весьма многие пробелы в этих именно областях практической медицины, с которыми врачи принуждены бывают считаться более всего.

Таким образом, для нас представляются совершенно еще невыясненные научным путем весьма многие физиологические и патологические состояния нашего организма.

Так, например, мы не знаем, в «каком смысле и по какой причине» различного рода физиологические отправления нашего организма носят ясно периодический характер и вообще колеблются в ту или другую сторону. Не знаем, «отчего и как» обычное состояние организма сопровождается очень часто наступлением и исчезновением различного рода так называемых недомоганий, полуболезней, неясно выраженных болезненных форм и т. п. Не известно, «почему и каким образом» ясно выраженные болезни иногда прерываются, купируются и больной очень легко освобождается от них. А между тем для врача было бы весьма важно выяснить, как во всех этих случаях развивается заболевание и в особенности каким образом сама природа организма, при помощи своих наличных сил, без всякого вмешательства

врача, так легко освобождается не только от слабых, но нередко и от сильно выраженных нарушений. Кроме того, мы не знаем, «при каких условиях» незначительные заболевания иногда превращаются в опасные болезненные формы. Нам очень часто неизвестно бывает с желаемой точностью, по «какой именно причине» люди, по-видимому, при совершенно одинаковых условиях и со стороны их организации, и со стороны внешней среды и вредных воздействий (простуда, инфекция, интоксикация и пр.) то заболевают, то не заболевают, а если заболевают, то заболевают различным образом, при одинаковом же заболевании обнаруживают различные последствия... Словом, ни физиология, ни патология еще не дают нам сколько-нибудь точных указаний хотя бы, например, относительно сущности предрасположений и непредрасположений к заболеваниям у людей в зависимости от имеющихся у последних индивидуальных различий. Известно, что иногда теоретически разрабатываемый индивидуальный иммунитет к заболеваниям представляет явление наименее изученное, как не изучены в научном отношении и сами индивидуальные особенности организма.

<...>

Кроме того, весьма важно было бы выяснить, почему лекарства или иные врачебные средства и мероприятия в некоторых случаях быстро обнаруживают благотворный эффект даже при тяжелых заболеваниях, в других — медленно, а иногда или совершенно не оказывают никакой помощи больному, или приносят ему вред. Но известно, почему лекарства и другие врачебные средства вызывают побочные, нежелательные и иногда прямо-таки противоположные действия вместо ожидаемых, а также возвраты прежде бывших заболеваний, как это наблюдается, например, при лечении минеральными водами.

<...>

Мало того, в связи с существованием весьма многих пробелов в деле уяснения сущности заболевания и лечения разнообразных и весьма могущественных в общем методы лечения, как то: потогонный, отвлекающий, противохолерический, противовоспалительный и многие другие, в частности далеко не всегда сопровождаются благотворным влиянием на больной организм. По той же причине так называемые этиологический (причинный), устраняющий и

предупреждающий способы лечения не всегда ведут к цели.

Разбираемая подчас неопределенность направления (основных идей) лечения и способов применения средств, граничащая с неудовлетворенностью врачей в этом отношении, является важнейшей причиной скептицизма многих из них к терапевтическим способам лечения вообще и, напротив, причиной той погони за все новыми и новыми средствами, которая (погоня) в большом ходу в последнее время и которая поддерживается весьма услужливо выходом в свет сотен и тысяч лекарственных средств, очень бойко рекламируемых, тогда когда мы должным образом еще не знаем, как действуют многие старые и испытанные средства при различных заболеваниях и как надо применять эти средства на практике наивыгоднейшим образом.

Вряд ли мы допустим преувеличение, если скажем, что в настоящее время медицинские науки, при всем бы своем желании, не в состоянии, по своему содержанию, дать скольконибудь точных указаний для вполне правильного индивидуализированного лечения больных. Между тем как многие клинические данные, точно описанные и строго регистрируемые, дают и теперь богатый и разнообразный материал для медицинских наук, которые, нет сомнения, в свое время воспользуются этим материалом для разработки индивидуальности и индивидуализированного лечения.

Мы веруем, что уже пришло время, когда является настоятельная необходимость взяться за изучение индивидуальных явлений в физиологическом, патологическом и терапевтическом (фармакологическом) отношениях, и что замалчивание и тем более игнорирование этой области медицинскими науками теперь следует считать уже, пожалуй, предосудительным. Нельзя ограничиваться «одной надеждой», что наука впоследствии когда-нибудь разъяснит и изучит эту область... Ведь входила же индивидуальность в обычный круг изучения организма раньше, и врачи всегда извлекали из того много полезных указаний. А в настоящее время, когда научные знания наши в общем поставлены так высоко, когда более или менее выяснено и отношение микроорганизмов к организму человека и животных, и физиолого-патологическая роль различных органов и частей тела и многое другое разъяснено — индивидуальные яв-

ления в своих частностях должны осветиться со многих сторон, если только они остановят на себе внимание врачей и людей науки. С другой стороны, несомненно, и в свете индивидуальных явлений будут разъясняться весьма многие и весьма существенные вопросы теоретической и практической медицины.

<...>

Как известно, к числу наихарактернейших свойств организма животных и тем более организма человека надо отнести способность его сохранять устойчивое равновесие до некоторого предела при разнообразных воздействиях и обнаруживать при этом глубокую целесообразность и чудную гармонию во всех своих отправлениях. Эта целесообразность и эта гармония оказываются в еще мало изученных приспособлениях организма к саморегулированию (самокомпенсированию, самоисправлению, самоизлечению), к самозащите от инфекции и интоксикации (выработка иммунитета и противоядий) и ко многим другим актам, обнаруживающимся постоянно во всех отправлениях организма, но всегда так или иначе в зависимости от его видовых и в особенности от его индивидуальных свойств.

<...>

При изучении каждого здорового и больного человека в индивидуальном отношении необходимо обратить внимание на следующие обстоятельства:

- во-первых, на *пол*;
- во-вторых, на *возраст*, следовательно, на более или менее известные черты в физиологическом и отчасти патологическом отношении, свойственные этим состояниям организма;
- в-третьих, на *врожденные особенности организма* соматического и психического характера, легко усматриваемые и, напротив, обнаруживаемые лишь при некоторых условиях; в последнем случае, например, в виде непредрасположения или предрасположения к различного рода заболеваниям при воздействии тех или других заведомо вредных моментов, и,
- в-четвертых, на *благоприобретенные особенности*, более или менее резко отразившиеся на врожденных соматических и психических свойствах индивидуума, то есть на те особенности, которые возникают в организме благодаря климату, местности, времени года, времени дня, благодаря диете, режиму, занятиям, применению лекарств, благодаря различного

рода привычкам (например, к употреблению алкогольных напитков, табака), благодаря инфекциям, интоксикациям и другим причинам, неболезнетворным и болезнетворным, положившим также свои отпечатки на физиологических отправлениях организма или повлекшим в общей сложности к тем или другим уклонениям;

- в-пятых, наконец, при изучении индивидуальных отличий, индивидуальных форм, их синтеза следует обратить внимание на создавшееся у каждого индивидуума то или другое соотношение друг к другу отправления в различных органах и частях тела и на их большую или меньшую устойчивость во определенном направлении и, напротив, на существующее или возможное колебание отправления их, в пределах физиологических и патологических, при различных воздействиях и переменах в жизни орга-

низма. Разумеется, эти соотношения и эта способность к колебаниям в отправлениях, например, у здорового мышечно развитого рабочего будут иные, чем у нервной барыни, а в детстве у того и у той таковые обнаруживались иначе, чем у взрослых.

Задача же врача заключается в том, чтобы по возможности точно уловить у данного больного в данное время его жизни всю совокупность частных обнаружений упомянутых всех пяти индивидуальных факторов и изменителей, анализируя и синтезируя их, и выяснить при этом наиболее характерные для данного больного соотношения отправления и возможные колебания их с течением времени; после того уже выясняются, в частности, наиболее целесообразные меры для восстановления нормальных отправления.

*Никольский В. Медицина и больные
(О принципах и методах индивидуализированного лечения).
Варшава, 1910. С. 2—7, 12—17.*

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ВРАЧЕВАНИЕ

Прошло более 100 лет после публикации статьи профессора В. И. Никольского. Вторая половина XX — начало XXI века характеризовались стремительным ростом научных знаний и технической оснащенности медицины. Интенсивное развитие получили исследования в области молекулярных и клеточных основ патогенеза многих заболеваний, которые значительно расширили представление о патологических процессах, происходящих на уровне биоструктур, новых мишенях для медикаментозной коррекции и возможностях создания эффективных лекарственных средств. Достижения медико-биологических наук уже в ближайшее время позволят решить проблему индивидуального подхода к пациенту и назначать каждому заболевшему нужное именно ему лекарство в правильных дозах. Прогресс медицины позволит сфокусировать внимание на доклиническом этапе заболевания, и основными звеньями работы врача станут предикция (предсказание) риска заболевания, доклиническая диагностика и раннее терапевтическое вмешательство с целью предупреждения болезни или ее перехода в более тяжелую стадию. На основе этих принципов формируется совершенно новая стратегия «трех П»: предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, которая, по прогнозам, способна существенно повысить качество лечения.

Фундаментальную основу персонализированной медицины составляют геномика, протеомика, метаболомика и биоинформатика. Используя адресный протокол геномного сканирования, можно будет выявлять лиц, предрасположенных к развитию того или иного заболевания, формируя для второго этапа исследования (фенотипирования) соответствующие группы. Отобранные по итогам первого (геномного) этапа лица обследуются с использованием целевых панелей протеомных и метаболомных биомаркеров с отслеживанием на доклинической стадии. Современные технологии фенотипирования (протеомный, иммуномный и метаболомный скрининг) не только повысят эффективность доклинической и предиктивной диагностики, но и за счет применения микробиочипов с различными типами детекции значительно увеличат пропускную способность

учреждений здравоохранения при профилактических обследованиях и диспансерном наблюдении. Недалек тот день, когда для оценки мультифакторного заболевания можно будет определить весь комплекс генов предрасположенности и продуктов их экспрессии, формируя «генетический паспорт» индивидуума. Ученые полагают — практическое здравоохранение стоит на пороге новой эры, намечается переход от диагностики и лечения среднестатистических форм заболеваний к системной работе со здоровьем каждого индивидуума, на смену методикам массовых манипуляций с пациентом придут персонализированные протоколы диагностики и таргетная терапия.

В свете фундаментальных открытий и новых знаний складывается впечатление, что вся предыдущая эмпирическая медицина с ее заблуждениями, бессилием перед многими болезнями и отсутствием эффективных лекарственных средств не просто устарела, но и не заслуживает внимания, а ее многовековой опыт лишен всякого интереса. Но так ли это? Еще в античные времена как квинтэссенция врачебного заключения появился термин «диагноз» — определение болезни «через знание» (*diagnosis*). О каком же знании могла идти речь, когда врачи не знали ни о кровообращении, ни о микробах? Эти знания давала клиническая практика. Внимательно наблюдая за больными, врачи, среди которых были поразительно талантливые, подмечали признаки, позволяющие предвидеть прогноз болезни, ее вероятное дальнейшее развитие. Нельзя забывать, что современные успехи клинической медицины в значительной степени обусловлены накоплением бесценного опыта. Этот опыт и сегодня остается надежной клинической базой и продолжает приумножаться. Авторитету и славе мудрых и наиболее удачливых врачей прошлого, их назначениям и доверию пациентов могут позавидовать современные доктора. В соответствии с верованиями тех эпох одних причисляли к богам — Асклепий (Эскулап), Гигиеня, Панацея, других почитали за святых и чудотворцев, третьих веками считали наставниками и не забывают поныне — Гиппократ, Авиценна, Гален, Лазарев, Пирогов, Боткин и многие другие.

На пути персонализированной медицины с ее, казалось бы, безграничными возможностями, включающими арсенал медицинской информатики, биомаркирования и таргетирования есть немалые сложности. Болезнь в большинстве случаев не является лишь определенным нарушением в организме человека, а роль врача заключается не только в том, чтобы его найти и исправить. Как правило, все гораздо сложнее. Болезнь нельзя рассматривать в отрыве от ее носителя, она всегда несет отпечаток его личности. Вот почему необходимо учитывать психологические особенности каждого пациента. Выдающийся канадский терапевт У. Ослер так выразил эту мысль: «Нередко гораздо важнее знать не то, что у больного на рентгенограмме, а то, что у него в голове». Беседуя с пациентом и проводя физикальное обследование, врач оценивает его в психосоматическом единстве, определяет алгоритм проведения необходимых инструментальных и лабораторных исследований, при необходимости назначая инвазивные диагностические вмешательства. Клиническое обследование, несмотря на технический прогресс, остается незаменимым фундаментом для построения правильного диагноза.

К сожалению, впечатляющие успехи технизации медицины не только вывели на более высокую ступень оценку здоровья пациента и сделали возможной раннее выявление заболевания, но и оттеснили на задний план клинические методы установления диагноза, не только дополнили, но и неправомочно их заменили. Ослабевает внимание к жалобам пациента, анамнезу, учету последствий ранее проводившейся терапии, утрачивается интерес к физикальному обследованию. Для постановки диагноза врач зачастую лишь добросовестно суммирует данные параклинических заключений. В результате неизбежно нарушается межличностный контакт и теряется доверие пациента. Между тем врач должен быть психологом уже на диагностическом этапе обследования и не может уклониться от психотерапии при разъяснении больному сделанных ему назначений. Понимание личностного восприятия болезни немало способствовало успеху врачевания во все времена. Справедливо говорят: «Если после общения с врачом пациенту не стало легче — это плохой врач».

Сегодня медицина наполняется новым содержанием, но неизменными остаются ее духовные и философские корни, завещанные нам представителями прежних поколений врачей и ученых. Пренебрегая единством духа и тела, медицина теряет свое гуманистическое содержание.

За болезнью исчезает человек, он представляется лишь дополнением к ней, не союзником в борьбе с недугом, а безликим существом, которое надо обследовать и лечить, но говорить с ним не о чем. Целостность организма, тем более личность пациента, его внутренний мир неподвластны исследованию с помощью технических методов диагностики и могут быть восприняты только посредством чувств, анализа, логического синтеза и опыта. Не станет ли персонифицированная медицина лишь медициной тела, а не заболевшего человека в его материальном и духовном единстве? Может ли практическая медицина полагаться лишь на одну научную составляющую, отказавшись от второй — искусства врачевания?

Врачевание — редко употребляемый в современной медицине термин. Его нельзя понимать просто как лечение заболевшего человека. Прежде всего это общение с личностью пациента, включающее комплекс вопросов, связанных с диагностикой и лечением болезней. Складывается врачевание из многих качеств — способности к аналитическому мышлению, эмпатии (сопереживание), хорошей памяти и интуиции, хотя и эти признаки характеризуют его не в полной мере. Но врачебное искусство определяется главным образом знаниями врача и его способностью использовать их по отношению к конкретному пациенту. Нужно ли в медицине противопоставлять науку мастерству и мастерство науке? Нельзя — ибо мастерство, искусство врачевания базируется на науке и практическом опыте. К. А. Тимирязев дал следующую формулу понимания клинической медицины: «Знание (медицинское) как цель — это наука. Знание (медицинское) как средство — это искусство». Врач-клиницист должен опираться в своей деятельности на синтез обеих форм проявления знания и опыта.

Расщепленная на множество специальностей современная высокотехнологичная медицина доказала свое умение ставить диагноз более достоверно, чем прежде и помогать при фатальных в прошлом болезнях, но к искусству врачевания это никакого отношения не имеет. От бывшего единства врачебной профессии остаются лишь трогательные воспоминания. Давние заповеди врачевания постепенно забываются, и призыв «лечить не болезнь, а больного» все чаще воспринимается как давно опостылевшая сентенция вконец одряхлевших профессоров. Искусство врачевания, производившее столь неизгладимое впечатление в прошлом, становится невостребованным, а его будущее — сомнительным (В. Д. Тополянский, 2017). Сегодня, когда в жизни общества возобладали коммерческая составляющая и медицина прочно вписалась в сферу обслуживания, былым взглядам и традициям остается все меньше места. Заменит ли подлинное искусство врачевания предикативная, превентивная и персонализированная медицина, основанная на геномных, постгеномных и клеточных технологиях, терапевтическом лекарственном мониторинге и таргетном фармакотерапевтическом вмешательстве?

Развитие медико-биологических наук, наряду с достижениями научно-технического прогресса, значительно изменило возможности диагностики и лечения заболеваний. Однако, как бы ни менялись представления о механизмах развития болезней, методах их диагностики и лечения, принципы врачевания в XXI веке останутся такими же, какими сложились за двадцать пять веков существования медицины. Здоровье и жизнь пациента по-прежнему в значительной степени будут определяться уровнем мышления, врачебным искусством и психологическими аспектами взаимоотношения врача и пациента.

Материалы для рубрики подготовил Ю. К. Абаев



АЛЕКСЕЙ ИВАНОВИЧ КУБАРКО (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



28 апреля 2018 г. заслуженному деятелю науки Республики Беларусь, доктору медицинских наук, профессору, Алексею Ивановичу Кубарко исполнилось 75 лет.

Алексей Иванович родился в небольшой деревне Воля Ружанского района Брестской области в многодетной крестьянской семье. В 1968 г. окончил Минский государственный медицинский институт (МГМИ), после чего трудился врачом детской больницы в г. Пинске. В 1969 г. стал аспирантом кафедры медицинской физики МГМИ. В альма-матере он прошел путь от студента до ректора.

Еще в годы студенчества А. И. Кубарко начал активно заниматься исследовательской работой. За создание устройства для измерения артериального давления крови неинвазивным методом удостоился звания лауреата Всесоюзной выставки научно-технического творчества молодежи и получил бронзовую медаль ВДНХ СССР.

После успешной защиты диссертации по теме: «Физико-химические особенности жидкокристаллического состояния эфиров холестерина и их медико-биологическое значение» Алексею Ивановичу в 1973 г. была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук.

С 1972 по 1979 г. он занимал должность старшего научного сотрудника ЦНИЛ,

ассистента, старшего преподавателя. Одновременно А. И. Кубарко в 1974—1976 гг. был заместителем декана лечебного факультета. В 1979 г. избран на должность доцента кафедры нормальной физиологии МГМИ. С 1985 г. стал заведующим этой кафедрой и параллельно исполнять обязанности проректора института по научной работе. Такое совмещение должностей дало возможность более глубоко понять и оценить место и роль физиологии в общей системе медицинского образования, что было учтено при разработке и внедрении многих изменений в преподавании нормальной физиологии.

В 1984 г. Алексей Иванович защитил докторскую диссертацию по теме: «Системная регуляция и физиологическая роль фазовых состояний липидов организма». В 1986 г. ему присвоено ученое звание профессора.

С 1986 по 1997 г. А. И. Кубарко был ректором МГМИ — головного вуза в системе высшего медицинского образования республики. Находясь на этой должности, он был инициатором и непосредственным руководителем процесса внедрения в МГМИ новых технологий и форм подготовки врачебных кадров, провел работу по унификации процесса подготовки вра-

чей в Республике Беларусь, приблизил его к международным стандартам, ориентированным на подготовку врача общей практики. Возглавил проводимые сотрудниками и студентами института работы, направленные на минимизацию и ликвидацию последствий Чернобыльской катастрофы. При его непосредственном участии сформулирован и выполнен ряд целевых научных программ, создан специальный отдел радиационной медицины ЦНИЛ МГМИ (в последующем — НИИ радиационной медицины Минздрава Республики Беларусь), организованы кафедра радиационной медицины и экологии, Республиканский центр опухолей щитовидной железы.

Алексей Иванович избирался вице-президентом Ассоциации медицинских вузов СССР (1988—1992), членом Совета ректоров медицинских вузов СССР (1988—1992), заместителем председателя Совета ректоров вузов Минска (1989—1994), членом правления Белорусского общества физиологов (в 1985 г.), членом постоянного комитета Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения (1993—1996), членом методической комиссии по преподаванию физиологии (СНГ) (1986—1993).



Встреча с мэром г. Нагасаки (Япония). 2002 г.

Одним из важных направлений его деятельности было установление широких связей с вузами и родственными кафедрами России и многих зарубежных стран, в том числе США, Японии, Канады, Германии, Франции, Нидерландов, Англии, Ирландии. В соответствии с подписанными договорами о сотрудничестве многие преподаватели и профессора института прошли в этих странах стажировку, освоили новые методы и технологии преподавания, проведения научных исследований, диагностики и лечения, установили прямые связи с зарубежными коллегами.

Под руководством А. И. Кубарко выполнены 2 докторские, 8 кандидатских и 3 магистерские диссертации. В настоящее время Алексей Иванович продолжает передавать свой колоссальный опыт и знания молодым ученым: под его руководством выполняются 3 кандидатские диссертации. Он был организатором и участником ряда всесоюзных съездов физиологов, научных конференций, в том числе международных.

Результаты научных исследований А. И. Кубарко отражены в более чем 360 публикациях, 9 авторских свидетельствах на изобретения, учебниках для студентов медицинских вузов СНГ и Республики Беларусь «Основы физиологии человека» (1994, 2009, 2010, 2012, 2014), 8 монографиях, 12 учебных пособиях.

За результаты научных исследований, внесших вклад в развитие медицины и подготовку научно-педагогических кадров, профессор А. И. Кубарко награжден знаками «Отличник здравоохранения



Профессор А. И. Кубарко с аспирантами обсуждают план предстоящего эксперимента. 2018 г.

СССР» и «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», неоднократно награждался грамотами министерств высшего образования, здравоохранения, Высшего аттестационного комитета Республики Беларусь. В 1992 г. постановлением Президиума Верховного Совета республики ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки».

В 2015 г. профессор Алексей Иванович за многолетний добросовестный труд, значимый вклад в подготовку и воспитание высококвалифицированных специалистов, достижения в научно-исследовательской деятельности награжден

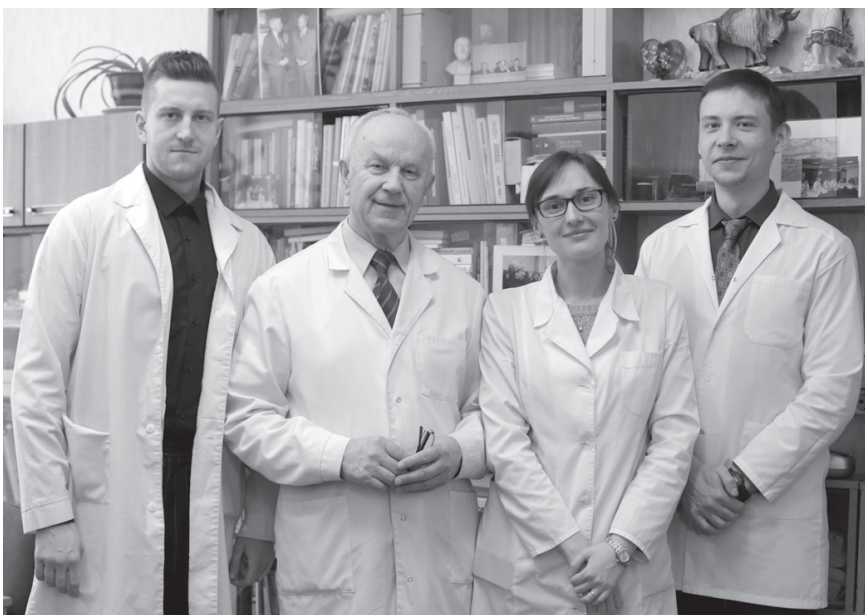
Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь.

По решению Совета Белорусского государственного медицинского университета его имя занесено в Книгу Почета университета и присвоено звание «Почетный профессор Белорусского государственного медицинского университета».

Несмотря на высокие научные звания, государственное и общественное признание, Алексей Иванович в жизни очень скромный, доброжелательный и порядочный человек, в характере которого сочетаются требовательность к себе и к своим коллегам, чуткое и внимательное отношение к людям. В нем полностью отсутствует высокомерие: он одинаково уважительно относится к студентам, коллегам-ученым, сотрудникам по работе, независимо от их общественного положения. Благодаря удивительной способности видеть в человеке хорошее, доброе, выделять положительные качества и достоинства, при этом не замечать существующие недостатки, он вселяет в окружающих его людей уверенность в себе и желание созидать. Это сплачивает коллектив и способствует активной плодотворной деятельности, а значит, новым научным достижениям.

Интересы профессора А. И. Кубарко не ограничиваются сферой науки. Он любит и понимает искусство, особенно классическую музыку.

Сотрудники кафедры нормальной физиологии БГМУ, коллеги, редакция журнала «Здравоохранение» желают Алексею Ивановичу крепкого здоровья и благополучия, долгой и плодотворной деятельности на благо развития медицинского образования и отечественной науки.



Профессор А. И. Кубарко со своими аспирантами. 2018 г.



КНИГИ, ПОСТУПИВШИЕ В РЕСПУБЛИКАНСКУЮ НАУЧНУЮ МЕДИЦИНСКУЮ БИБЛИОТЕКУ

Рентгенография и эндоскопия органов дыхания / Н. Е. Чернеховская [и др.].— М.: БИНОМ, 2017.— 253 с.

Освещены современные представления об анатомо-физиологических особенностях органов дыхания; показания, противопоказания и осложнения бронхоскопии; клиническая, рентгенологическая, эндоскопическая, цитологическая и морфологическая картины основных заболеваний трахеобронхиального дерева и легких.

Для рентгенологов, эндоскопистов, пульмонологов, терапевтов, хирургов.

Громова О. А. Витамин D — смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин; под ред.: Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.— 568 с.

Описаны результаты комплексного анализа эффектов воздействия витамина D, который учитывает результаты эпидемиологических, клинических, биохимических, молекулярно-биологических исследований этого гормона-витамина. Анализ проведен с использованием современных информационных технологий для интеллектуального анализа биомедицинских данных, поиска релевантных научных публикаций, построения точных алгоритмов распознавания в задачах биоинформатики. В результате комплекс фундаментальных научных фактов относительно витамина D упорядочен в стройную систему, на основании которой сделаны выводы, весьма важные для осознанного и эффективного использования препаратов витамина D как мощного и разностороннего инструмента клинической практики. Обсуждаются, в частности, нормы метаболизма витамина D в крови и вопросы дозирования препаратов витамина D.

Данная монография будет интересна широкому кругу врачей-исследователей, прежде всего педиатрам, терапевтам, эндокринологам, акушерам-гинекологам, неврологам, геронтологам, специалистам по восстановительной и профилактической медицине.

Тшебятовская Э. Техника выполнения МРТ-исследований: пер. с нем. / Э. Тшебятовская.— М.: МЕДпресс-информ, 2017.— 135 с.

Книга написана опытным лаборантом отделения лучевой диагностики для таких же специалистов с целью помочь им вникнуть в основы МРТ. Кратко представлены физические обоснования метода, основные параметры исследования, особенности режимов и аппаратных установок для МРТ-исследования разных областей тела при различных заболеваниях и повреждениях. Предназначена для лаборантов и начинающих врачей отделений лучевой диагностики, студентов медицинских вузов и факультетов.

Юнусов А. С. Реконструктивная ринохирургия детского возраста / А. С. Юнусов, Н. А. Дайхес, С. В. Рыбалкин.— М.: ТРИАДА ЛТД, 2016.— 143 с.

Монография восполняет пробел в научной литературе полного описания созревания, строения и развития перегородки и наружного носа, их функций и влияния на рост и развитие организма ребенка, а также использования современных диагностических методов и авторских способов риносептопластики при врожденной и приобретенной патологии, адаптированных для детского возраста.

Издание предназначено для оториноларингологов, травматологов, челюстно-лицевых хирургов и комбустиологов детского профиля.

Наглядная офтальмология: пер. с англ. / Д. Олвер [и др.].— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.— 181 с.

В книге в сжатом и доступном виде приведены данные о диагностике, клинической картине и лечении всех наиболее значимых и часто встречаемых заболеваний органа зрения. Изложены основные принципы офтальмологии — сбор анамнеза, коррекция рефракционных нарушений, обследование органа зрения, ведение острой глазной патологии, описаны причины постепенного снижения зрения. Рассмотрены различные отделы органа зрения, виды нарушений зрения. Большая узкоспециализированная глава посвящена витреоретинальной патологии. В данное издание включена новая глава, посвященная офтальмоонкологии. Книга снабжена прекрасными рисунками, схемами и диаграммами.

Издание предназначено для студентов-медиков, интернов, ординаторов и аспирантов, а также для врачей общей практики и смежных специалистов.

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 202

220007, г. Минск

Телефоны: (8-017) 226-21-66, (8-017) 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 29.05.2018. Тираж 1680 экз. Заказ 1445.

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП № 02330/106 от 30.04.2004

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск.