

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



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

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

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

**Главный редактор** Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

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

**Зам. гл. редактора**  
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

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

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

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

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



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

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

**Editorial board:**

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

**Deputy Chief Editor**  
Yury G. DZEHTSIAROU

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

I. V. BARANOV	M. E. NICHITAYLO (Ukraine)
N. I. BOYARSKAYA	D. L. PINEVICH
M. A. GERASIMENKO	A. V. SIKORSKIY
J. N. DERKACH	V. A. SNEZHITSKIY
A. D. ZHILIN	A. 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

**Дорогие коллеги!**

Не секрет, что доступ к некоторым видам медицинской помощи для наших сограждан затруднен. Чтобы попасть к «узкому» специалисту, который есть далеко не везде, нужно потратить время для получения талончика на прием, либо — пожалуйте в сектор частной медицины.

Начнем издалека: почему у нас так много аптек? В каждом городе, даже не очень крупном, практически нет места, с которого, окинув взглядом окрест, можно увидеть зеленый аптечный крест. Предложение определяется спросом, эти многочисленные аптеки не разоряются, а живут припеваючи. Почему? Потому что в аптеки люди ходят лечиться. Там вас встретят с распростертыми объятиями, подскажут, что купить, и тут же снабдят всем необходимым. Зачем тратить время в очереди за талончиком? Чтобы тебя отправили в ту же аптеку? Если к этому добавить интернет, где можно получить ответы на все вопросы, — добро пожаловать в аптеку! Интересно, что люди абсолютно доверяют милым девушкам, стоящим за прилавком, только из-за того, что они в белых халатах, совершенно не задумываясь, какое они имеют образование — форма действует магически.

Продолжим рассказ о наших буднях. В каждом более или менее крупном городе есть хотя бы одна коммерческая лаборатория. Хорошо это или плохо? И да, и нет. Хорошо, потому что недельное ожидание результата анализов в поликлинике часто неприемлемо. Плохо, потому что каждому, заплатившему деньги, могут сделать любые анализы. На этот счет есть даже так называемые профили: «Мужчина за 50», «Готовлюсь к беременности», «Безопасный секс». Когда со всеми этими «профилями» человек приходит к врачу, оказывается — на 90% это выброшенные деньги, поскольку лишь каждый десятый анализ клинически оправдан. Но ведь когда заплатил деньги, возникает греющее ощущение, что вложил их в свое здоровье. Аналогичным образом, по собственной инициативе, можно сделать УЗИ, КТ, МРТ — только плати. Люди наивно полагают, что лекарство, купленное без рекомендации специалиста, может навредить, а сделанный без показаний анализ или визуализирующее исследование — не могут.

Но вот в игру вступает всемогущий интернет. До аптеки и лаборатории нужно хотя бы дойти, а интернет есть дома, даже в телефоне. В поисковую строку вводим симптом — в результатах поиска получаем рецепт. Зачем куда-то ходить, если на форумах можно подробно изучить опыт таких же страдальцев, взвесить все «за» и «против», пойти сдать кровь на исследование, потом сходить в аптеку, где тебе еще что-нибудь посоветуют и продадут. В итоге весь процесс диагностики и лечения замыкается в треугольнике «интернет — лаборатория — аптека». Врача в этой схеме нет, и без него все работает «без сбоев». Люди, далекие от медицины, мыслят просто: врач увидит анализ, если он «не в норме» — поставит диагноз. Но об этом показателе можно прочитать в интернете, зачем тогда доктор? Тем более не очень доступный, да еще если его квалификация под сомнением.

Интернет искажает медицинскую действительность в неблагоприятном для врачей направлении. Человек, которого вылечили, за редким исключением будет писать на форум, как он благодарен и какой хороший был у него врач. Позитив воспринимают как должное, про излеченную болезнь стараются быстрее забыть — и это нормально. Пишут те, кого не вылечили, обобрали или даже навредили, люди, находящиеся в отчаянии, которым плохо, те, кому не помогли и которые не знают, что им делать. В интернете скапливается негатив, именно на него наталкивается тот, кто решил полечить себя сам. Это все равно, как после просмотра новостей возникает ощущение, что весь мир заливают, кругом бомбят, а по улицам бродят маньяки и террористы. Для нас выходом является выключение телевизора, а для пациента, черпающего мудрость из интернета, — это треугольник «интернет — лаборатория — аптека» (В. В. Фадеев, 2017).

Во всем этом ключевая проблема — общий культурный уровень потребителя медицинских услуг, который отстает от технического и информационного прогресса. Какая сила заставляет людей верить всему, что им скажут в аптеке? Почему за ответом на вопрос о своем здоровье они обращаются к поисковой системе, не понимая, что это все равно, что искать ответы в надписях на заборе? Герой бессмертной повести М. А. Булгакова профессор Преображенский так ответил на этот вопрос: «Разруха не в клозетах, а в головах». Именно поэтому инвестиции в образование и культуру — это вложение сразу во все, в том числе и в здравоохранение.

С уважением,  
профессор

Ю. К. Абаев

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Кроткова Е. Н., Цыркунов В. М.** Вопросы реорганизации инфекционной службы областного региона ..... 5

### Лекции и обзоры

**Василевский И. В.** Применение антиаллергических лекарственных средств во время беременности ..... 15

**Довнар Р. И., Коврей В. А.** Медицинский туризм: направления и перспективы развития в Республике Беларусь ..... 26

**Кевра М. К., Сиденко В. М.** ВИЧ-инфекция и антиретровирусные средства. Часть 1 ..... 32

**Чапко И. Я., Филиппович А. Н., Перкова В. Е.** Программа реабилитации пациентов с симптоматической эпилепсией ..... 43

### Обмен опытом

**Барановский А. Е., Пономарев В. В., Гончарик А. С., Шкель Е. В., Крюкова О. В.** Первое успешное хирургическое лечение аномалии Киммерле в Республике Беларусь ..... 49

**Ревтович М. Ю., Шмак А. И., Красько О. В.** Эффективность интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии при резектабельном раке желудка pT4a-bN0-3M0 ... 55

**Пархоменко Л. Б., Крутилина Н. И., Кузнецова Т. А.** Оценка регрессии опухоли при химиолучевом лечении пациентов с местнораспространенным раком головы и шеи .... 61

### Срочные публикации

**Остроушко Д. В., Шалькевич Л. В.** Нейропротекторная терапия детского церебрального паралича: от фармакологических методов до клеточных технологий ..... 66

### Деловая информация

Дайджест медицинской литературы ..... 72

### Некролог

Памяти Иосифа Викторовича Залуцкого ..... 73

### История медицины

**Шумин Н. С.** Белорусская медицинская книга в 1920-е годы ..... 75

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Krotkova E. N., Tsyrukunov V. M.** Issues of regional infectious service reorganization

### Lectures and Reviews

**Vasilevski I. V.** Application of anti-allergic medicines during pregnancy

**Dovnar R. I., Kovrei V. A.** Medical tourism: directions and prospects of development in the Republic of Belarus

**Kevra M. K., Sidzenka V. M.** HIV infection and antiretroviral agents. Part I

**Chapko I. Ya., Filippovich A. N., Perkova V. E.** Program for rehabilitating patients with symptomatic epilepsy

### Sharing Experience

**Baranovsky A. E., Ponomarev V. V., Goncharik A. S., Shkel E. V., Kryukova O. V.** Successful surgical management of Kimmerle anomaly in the Republic of Belarus

**Reutovich M. Yu., Shmak A. I., Krasko O. V.** Effectiveness of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in resectable gastric cancer pT4a-bN0-3M0

**Parkhomenko L. B., Krutilina N. I., Kuznetsova T. A.** Assessment of tumor regression in chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer

### Urgent Publications

**Ostroushko D. V., Shalkevich L. V.** Neuroprotection therapy of cerebral palsy: from pharmacological methods to cellular technologies

### Business Information

Digest of Medical Publications

### Obituary

In commemoration of Iosif V. Zalutsky

### History of Medicine

**Shumin N. S.** Belarusian medical book in the 1920s



<sup>1</sup>Е. Н. КРОТКОВА, <sup>2</sup>В. М. ЦЫРКУНОВ

## ВОПРОСЫ РЕОРГАНИЗАЦИИ ИНФЕКЦИОННОЙ СЛУЖБЫ ОБЛАСТНОГО РЕГИОНА

<sup>1</sup>Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь,

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Цель исследования** — оценить эффективность функционирования в Гродненском регионе стационарной и поликлинической помощи пациентам с инфекционной патологией и на основании полученных данных обосновать необходимость реорганизации инфекционной службы.

**Материал и методы.** Проанализированы ежегодные отчеты инфекционной службы и официальные данные об инфекционной заболеваемости в Гродненской области.

**Результаты.** За последние 10 лет в Гродненском регионе на фоне значительного снижения инфекционной заболеваемости произошло снижение коечного фонда инфекционного профиля на 18%. Отмечается более интенсивное использование коечного фонда в Гродненской областной инфекционной клинической больнице (ГОИКБ). В ряде центральных районных больниц значительная часть инфекционных коек используется для лечения непрофильных пациентов и инфекционной патологии, протекающей не в тяжелой форме. При отсутствии укомплектованной ставки врача-инфекциониста наблюдаются проблемы в регистрации инфекционных заболеваний и оказании медицинской помощи. Отмечается низкая обращаемость пациентов с острой инфекционной патологией к врачам-инфекционистам городских поликлиник при увеличении количества амбулаторных обращений в ГОИКБ.

**Заключение.** Увеличение сети межрайонных отделений, укрепление их лабораторной базы, придание ГОИКБ статуса многопрофильного центра диагностики, лечения и профилактики инфекционной патологии и пересмотр функциональных обязанностей врачей-инфекционистов поликлиник должны стать основой реорганизации инфекционной службы на современном этапе.

**Ключевые слова:** инфекционная служба, реорганизация, многофункциональный центр, коечный фонд, кабинет инфекционных заболеваний.

**Objective.** The purpose of the study was assessing of the effectiveness of functioning of inpatient and out-patient care for patients with infectious pathology in Grodno region and justifying of the infectious disease service reorganization.

**Materials and methods.** The annual reports of the infection service and the official data on the infectious diseases rate in Grodno region were analyzed.

**Results.** Over the past 10 years, against a significant decrease in infectious morbidity, the bed capacity of the infectious profile in the Grodno region has decreased by 18%. The hospital beds in the Grodno Regional Infectious Disease Hospital (GOICB) have been used more intensively: the bed occupancy has increased by 12%, the turnover — by 26.9%, the average inpatient stay — by 16.6%. In a number of central district hospitals (CRH), a significant number of infectious beds have been used to treat non-core patients and to manage patients for infectious pathologies their course being not severe. In the absence of a completed infectious disease doctor rate, there are problems in registering infectious diseases and providing medical assistance. There is a low patients appeal with acute infectious pathologies to infection clinicians in urban polyclinics the number of outpatient visits to GOICB increasing.

**Conclusion.** Expanding of the inter-district offices network, improving of their laboratory facilities, investing GOICB the status of a multidisciplinary center for diagnosis, treatment, and prevention of infectious diseases, and reviewing of the functional duties of infectious disease clinicians in polyclinics should become the basis for the infectious disease service reorganization at the present stage.

**Key words:** infectious service, reorganization, multifunctional center, bed fund, office of infectious diseases.

HEALTHCARE. 2018; 7: 5—14.

ISSUES OF REGIONAL INFECTIOUS SERVICE REORGANIZATION

E. N. Krotkova, V. M. Tsyrukunov

Благоприятная эпидемиологическая ситуация, высокий санитарно-гигиенический и общий культурный уровень населения европейских стран, включая Республику Беларусь, за последние два-три десятилетия существенно улучшили показатели инфекционной заболева-

емости в республике в целом и в Гродненской области в частности. В Неманском регионе инфекционная заболеваемость (без гриппа и ОРВИ) в 2016 г. по сравнению с предыдущим годом составила 339,9 на 100 000 населения (в республике — 406,9). Достигнуто снижение

и (или) стабилизация показателя по 22 нозологиям, включая острые кишечные инфекции (ОКИ) и острые вирусные гепатиты (ОВГ), и не зарегистрировано ни одного случая заболевания по 31 нозологической форме, в том числе по инфекциям, «управляемым» средствами специфической профилактики: дифтерией, эпидемическим паротитом, корью, краснухой, полиомиелитом [1].

В обеспечении биологической безопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения важную роль играет инфекционная служба, координирующая диагностику, лечение и профилактику инфекционных заболеваний [2]. В то же время существующая организационная структура, сформированная еще в 1960-х годах, не изменялась, несмотря на то что в эпидемическом и инфекционном процессах произошли существенные изменения. До сих пор система оказания медицинской помощи пациентам с инфекционной патологией включает в себя 3 этапа: 1) первичный осмотр, осуществляемый участковыми врачами, врачами общей практики (позже) или врачами скорой медицинской помощи, от которых зависит качество ранней диагностики; 2) диагностика, лечение и диспансеризация инфекционных пациентов в кабинете инфекционных заболеваний (КИЗ) поликлиники; 3) изоляция, диагностика и лечение в специализированном инфекционном стационаре (отделении). После выписки пациент из стационара вновь обращается к участковому врачу или врачу-инфекционисту КИЗа.

Сохраняющаяся на протяжении многих лет благоприятная эпидемиологическая ситуация стала основанием для принятия административных решений о повсеместном сокращении кадрового и коечного потенциала, закрытии ряда инфекционных отделений в небольших по численности районах и ликвидации полной ставки врача-инфекциониста в штатном расписании некоторых центральных районных больниц (ЦРБ) Гродненской области: Зельвенской, Дятловской, Кореличской [3].

На наш взгляд, принятие столь радикальных мер в отношении инфекционной службы не оправдано, так как при принятии решения о их проведении не были учтены специфика ее функционирования и непредсказуемость «поведения» современных инфекций, на которое, по

нашему мнению, человек повлиять не может. С другой стороны, реорганизацию инфекционной службы провести нужно, при этом в современный период эпидемического благополучия должны быть обеспечены доступность, своевременность и высокое качество квалифицированной помощи без существенных экономических затрат.

Цель исследования — оценить эффективность функционирования в Гродненском регионе стационарной и поликлинической помощи пациентам с инфекционной патологией и на основании полученных данных обосновать необходимость реорганизации инфекционной службы.

### Материал и методы

Проанализированы ежегодные отчеты инфекционной службы и данные по инфекционной заболеваемости в Гродненской области. Полученные результаты обработаны с использованием статистического пакета Microsoft Excel.

### Результаты и обсуждение

**Эффективность использования коечного фонда в ГОИКБ и инфекционных отделениях ЦРБ.** В настоящее время ресурсы инфекционной службы Гродненской области включают: 413 коек, 25 КИЗов и 47 врачей-инфекционистов. Из указанного областного коечного фонда 32,4% составляют койки Гродненской областной инфекционной клинической больницы (ГОИКБ). В 2016 г. обеспеченность инфекционными койками в Гродненской области составляла 3,89 на 10 000 населения (табл. 1).

За последние 10 лет на фоне значительного снижения инфекционной заболеваемости (рис. 1) произошло существенное (на 18%) снижение коечного фонда в регионе (рис. 2), причем количество коек в ГОИКБ сократилось на 10,7%, в ЦРБ области — на 19,7%. Безусловно, одной из причин такого сокращения стала реконструкция инфекционных отделений ЦРБ и ГОИКБ.

Несмотря на сокращение коечного фонда на 23,9%, к 2016 г. удельный вес пациентов, пролеченных в ГОИКБ, увеличился до 39,1% (табл. 2). В инфекционных отделениях ЦРБ количество пролеченных пациентов сократилось с 77,4 (1989) до 60,9% (2016) от всех пациентов, пролеченных в области.

Таблица 1

### Обеспеченность инфекционными койками в Республике Беларусь и Гродненской области на 10 000 населения за 2010—2016 гг.

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Республика Беларусь	5,3	5,2	5,2	5,1	4,8	4,7	4,36
Гродненский	4,7	4,6	4,7	4,6	4,2	4,0	3,89

Таблица 2

### Количество пролеченных пациентов в инфекционных отделениях ЦРБ Гродненской области и ГОИКБ за 2001—2016 гг.

Учреждение	1989 г.	1999 г.	2009 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
ГОИКБ	4740 (22,6%)	4387 (21,1%)	6640 (35,5%)	4987 (33,3%)	5781 (36,8%)	6034 (39,1%)
ЦРБ	16 238 (77,4%)	16 437 (78,9%)	12 060 (64,5%)	9997 (66,7%)	9920 (63,2%)	9420 (60,9%)
ВСЕГО	20 978 (100%)	20 824 (100%)	18 700 (100%)	14 984 (100%)	15 701 (100%)	15 454 (100%)

Эффективность использования коечного фонда ГОИКБ за последние 10 лет повысилась, в частности в 2016 г. занятость койки в году увеличилась на 12% (298 дней), средняя длительность пребывания больного на койке сократилась на 16,6% (6,4 дня), оборот койки увеличился на 26,9% (46,9 дня) [3]. Причиной этому стала интенсификация лечебно-диагностического процесса, о чем свидетельствуют стабильные показатели летальности, редко превышающие 0,1%.

На фоне снижения инфекционной заболеваемости возникает ситуация, когда инфекционные койки занимают пациенты с неинфекционными заболеваниями. В связи с этим проанализиро-

вана «профильность» пациентов инфекционных отделений ЦРБ и дана оценка работы межрайонных инфекционных отделений (МИО), оказывающих помощь пациентам из районов, где не предусмотрено наличие инфекционных коек (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в Берестовицком и Вороновском районах инфекционные койки используются в том числе для госпитализации непрофильных пациентов. Закономерно возникает вопрос о целесообразности функционирования инфекционного отделения в Берестовицкой ЦРБ мощностью 15 коек (расчетный показатель — 7 коек), на которых проходят стационарное лечение до 20,7% пациентов

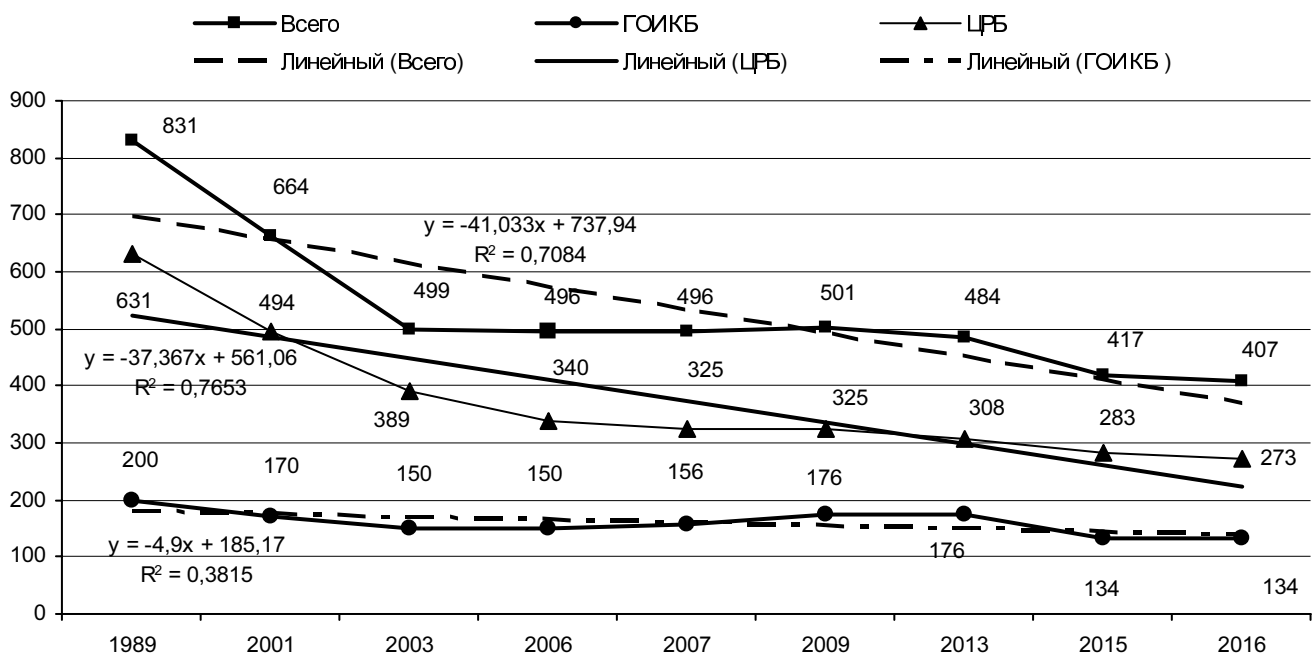


Рис. 1. Динамика коечного фонда инфекционного профиля Гродненской области (отдельная кривая) и ГОИКБ за 1989—2016 гг.

## 8 Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология



Рис. 2. Динамика инфекционной заболеваемости в Республике Беларусь и Гродненской области за 2000—2016 гг.

с неинфекционной патологией, расположенного в 50 км от Гродно (ГОИКБ), а также отделения Вороновской ЦРБ, имеющего 20 коек (расчетный показатель — 12), расположенного в 30 км от Лидской ЦРБ с хорошей лечебно-диагностической базой, на которой целесообразно разместить МИО. Со строительством Островецкой ЦРБ решится вопрос о функционировании нового МИО, в котором смогут получать стационарную помощь пациенты из Сморгонского и Ошмянского районов. Эффективность работы МИО ЦРБ представлена в табл. 4.

Небольшое количество пациентов (от 6—7%), госпитализируемых в МИО из прикрепленных

районов, можно объяснить отсутствием инфекций в указанных районах, отсутствием диагностики инфекций, а также тем, что пациенты лечат инфекцию самостоятельно, без обращения и регистрации в учреждениях здравоохранения.

При сопоставлении показателей госпитализации в МИО пациентов из районов, где отсутствует инфекционная служба, с уровнем инфекционной заболеваемости в этих районах (табл. 5) можно заметить, что в Зельвенском районе уровень инфекционной заболеваемости снизился, в Кореличском — увеличился, а в Свислочском и Дятловском — соответствует областному уровню.

Таблица 3

### Профиль пациентов, госпитализируемых в инфекционные отделения ЦРБ и ГОИКБ за 2014—2016 гг.

Учреждение	Выписано пациентов, всего			Из них с непрофильной патологией		
	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
ГОИКБ	4980	5779	6028	129 (2,6%)	165 (2,9%)	107 (1,8%)
Отделения ЦРБ	9989	9911	9418	306 (3,1%)	386 (3,9%)	395 (4,2%)
<b>ВСЕГО</b>	<b>14 969</b>	<b>15 690</b>	<b>15 446</b>	<b>435 (2,9%)</b>	<b>551 (3,5%)</b>	<b>502 (3,3%)</b>
из них:						
Берестовицкая ЦРБ	455	460	428	20,7	22,4	12,9
Вороновская ЦРБ	535	553	606	12,0	13,4	8,7
<b>ВСЕГО</b>	<b>990</b>	<b>1013</b>	<b>1034</b>	<b>16,4</b>	<b>17,9</b>	<b>10,8</b>

Таблица 4

### Количество госпитализированных в МИО и выписанных пациентов из прикрепленных районов в 2014—2016 гг.

МИО ЦРБ	Закрепленные районы	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Волковысская	Свислочский	33 (4,53%)	34 (4,40%)	55 (7,40%)
Слонимская	Дятловский, Зельвенский	56 (4,27%)	29 (2,15%)	14 (1,10%)
Новогрудская	Кореличский	96 (9,60%)	79 (7,70%)	67 (6,70%)



Таблица 5

**Уровень инфекционной заболеваемости на 100 000 населения в районах, где отсутствует инфекционная служба, и в Гродненской области в целом**

Регион	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Свислочкий район	510,0	790,1	587,4
Дятловский район	470,6	296,8	785,4
Зельвенский район	171,7	309,5	179,4
Кореличский район	634,1	303,2	1544,8
Гродненская область	680,5	802,1	889,4

Детализация показателей заболеваемости в этих же районах по профилю наиболее распространенных инфекций — острые респираторные (ОРИ) (табл. 6) и острые кишечные инфекции (ОКИ) (табл. 7) — показала, что снижение уровня инфекционной заболеваемости сопровождается уменьшением частоты госпитализации пациентов в МИО, однако вызывает сомнение, что в течение двух-трех лет в нескольких районах отсутствовали случаи гриппа и ОКИ.

Доказательством преобладания в структуре заболеваемости инфекций, не требующих помещения в стационар, являются показатели госпитализации пациентов в отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР) ЦРБ. Анализ этих данных показал, что в 2016 г. в 79 случаях потребовалась госпитализация пациентов в ОАиР ЦРБ и в 29 случаях (26,9%) — перевод пациентов из ЦРБ в ОАиР ГОИКБ. Из общего числа пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения ЦРБ, пациенты с тяжелыми формами болезни в ОАиР ЦРБ состави-

ли всего 1,1%. Из этого следует, что подавляющее число пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения ЦРБ, имеют легкие и среднетяжелые формы болезни.

Таким образом, анализ эффективности использования инфекционных коек в ряде ЦРБ подтверждает целесообразность изменения организационной структуры инфекционной службы применительно к инфекционным отделениям малонаселенных районов, расположенных недалеко от областного центра и крупных городов районного подчинения.

**Эффективность работы врача-инфекциониста поликлиники в диагностике острой инфекционной патологии.** Логично предположить, что если пациенты с патологией, требующей госпитализации, не обращаются к врачам-инфекционистам, значит они обращаются к врачам-инфекционистам поликлиник. Существующее положение о КИЗе и отчетные формы предусматривают разделение обратившихся к врачу-инфекционисту КИЗа пациентов на

Таблица 6

**Заболеваемость ОРИ и гриппом в районах, где отсутствуют инфекционные койки, и в Гродненской области в целом**

Регион	ОРИ			Грипп		
	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Дятловский район	13 893,3	16 602,8	17 611,8	0	0	0
Зельвенский район	9763,3	10 506,7	14 523,4	0	0	0
Кореличский район	11 178,5	13 346,2	12 775,2	0	48,4	77,4
Свислочский район	23 573,0	26 972,4	29 043,4	0	0	0
Гродненская область	22 656,6	26 274,4	29 607,9	0,2	114,2	24,5

Таблица 7

**Заболеваемость ОКИ в районах, где отсутствуют инфекционные койки, и в Гродненской области в целом**

Регион	Возбудитель не установлен			Возбудитель установлен		
	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Дятловский район	3,8	11,7	0	19,1	15,6	3,9
Зельвенский район	0	0	12,6	30,7	6,3	0
Кореличский район	14,1	72,5	9,7	32,9	4,8	29,0
Свислочский район	18,1	0	0	6,0	12,3	12,3
Гродненская область	8,5	10,7	10,2	54,1	62,9	62,5

## 10 Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

3 категории: с острой инфекционной патологией (осмотр), для консультации и для прохождения диспансерного наблюдения. Анализ профиля пациентов, принятых врачами-инфекционистами КИЗов шести поликлиник Гродно (табл. 8), показал, что осмотр пациентов с острой инфекционной патологией в структуре приема составил всего 15,8%, консультации — 50,9%, прием диспансерной группы, преимущественно с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) и ВИЧ-инфекцией, составил 33,3%.

Одна из проблем, выявленных в работе врача КИЗа, — отсутствие четких критериев, разграничивающих категории пациентов на группы «консультативный прием» и «медицинский осмотр». Дополнительной проблемой стала низкая эффективность диспансеризации пациентов с ХВГ, посещаемость которых составила всего 33%.

Низкая обращаемость пациентов с острой инфекционной патологией к врачам КИЗов повлияла и на то, что из 5131 пациента, пришедшего на прием к врачам-инфекционистам КИЗ

в 2016 г., только 21,1% были направлены на госпитализацию (в 2009 г. — 49,1%).

**Необходимость организации многопрофильного областного центра диагностики, лечения и профилактики инфекционной патологии.** Высокая информированность населения о новых методах диагностики и лечения, объемах и качестве оказываемой медицинской помощи существенно повлияли на заинтересованность пациента в том, чтобы, обратившись в ближайший специализированный медицинский центр из любого уголка Гродненской области, получить своевременную и квалифицированную медицинскую помощь. Как показала практика, оптимальным адресатом в последние годы для населения области стали не КИЗы поликлиник, а непосредственно ГОИКБ, оказывающая квалифицированную медицинскую помощь в необходимом объеме круглосуточно (рис. 3).

В 2016 г. непосредственно в ГОИКБ обратились 15 193 человека, что больше на 10,3%, чем в 2015 г. (13 628), и на 19,6%, чем в 2010-м.

Таблица 8

**Профиль пациентов, принятых врачами-инфекционистами КИЗов городских (ГП) и центральной поликлиник (ЦП) Гродно в 2016 г.**

КИЗ ГП	Вид приема пациентов			Всего
	осмотр	консультации	диспансеризация	
1-я ГП	902 (18,5%)	2717 (55,5%)	1268 (26,0%)	4887 (15,1%)
ЦП	822 (16,3%)	1718 (31,4%)	2504 (52,3%)	5044 (15,5%)
3-я ГП	947 (17,8%)	1352 (25,3%)	3035 (56,9%)	5334 (16,4%)
4-я ГП	916 (13,6%)	3925 (58,4%)	1880 (28,0%)	6721 (20,7%)
5-я ГП	757 (12,2%)	4864 (78,4%)	585 (9,4%)	6206 (19,1%)
6-я ГП	787 (18,4%)	1952 (45,7%)	1537 (35,9%)	4276 (13,2%)
ИТОГО	5131 (15,8%)	16 528 (50,9%)	10 809 (33,3%)	32 468 (100%)

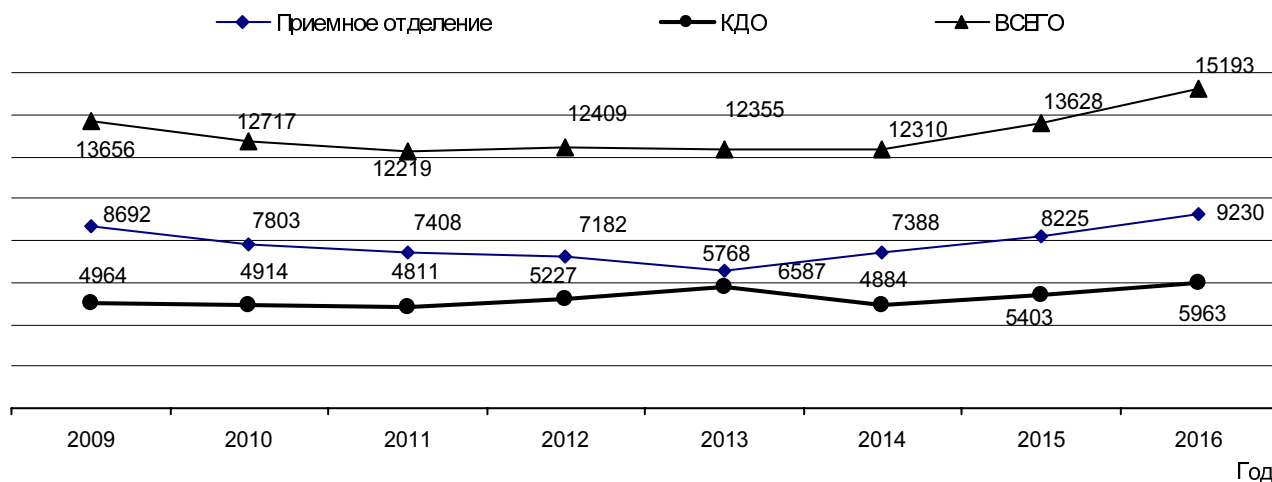


Рис. 3. Количество обращений в ГОИКБ за 2009—2016 гг.

При этом в консультативно-диспансерный кабинет обратились 5963 человека, в приемное отделение — 9230 (на 1005 человек больше, чем в 2015 г.). В 2016 г. общий амбулаторный прием пациентов в ГОИКБ составил 8728 человек, что свидетельствует о доверии высокой квалификации врачей ГОИКБ (табл. 9).

Внимания заслуживает увеличение количества лиц, обратившихся самостоятельно, минуя поликлиническое звено: с 1625 человек (22% от всех обращений) в 2014 г. до 3036 человек (32,9% от всех обращений) в 2016-м. По сравнению с 2009 г. (подъем заболеваемости гриппом и гриппоподобными заболеваниями) амбулаторный прием таких пациентов в ГОИКБ увеличился более чем в 4 раза (табл. 10).

Как видно из табл. 10, наиболее стабильным является поток пациентов с острой инфекционной патологией, доставленных бригадами скорой медицинской помощи. С другой стороны, среди 3189 пациентов у 9,7% диагноз инфекционной патологии был исключен. По этой причине для врачей бригад скорой медицинской помощи были проведены семинары по вопросам дифференциальной диагностики инфекционной и неинфекционной патологии.

Кроме того, обращает на себя внимание уменьшение количества пациентов, обратившихся в поликлиники, при существенном росте самостоятельно обратившихся в инфекционный стационар. Образовавшиеся «ножницы» нельзя объяснить только увеличением доверия

населения к ГОИКБ и снижением соответствующего авторитета врачей поликлиник. Скорее всего, это свидетельствует о недостаточной информированности населения, ведь в настоящее время в любом клиническом лечебном учреждении доступны многие диагностические технологии (включая платные услуги), которые позволяют любому гражданину по принципу одного окна в короткий срок решить все вопросы, связанные с консультацией, обследованием и лечением. Данное предположение подтверждается тем фактом, что у 50,5% обратившихся отсутствовали показания к госпитализации. Вместе с тем 44,3% самостоятельно обратившихся пациентов были госпитализированы: в 15,8% случаев (485 человек) причиной явилось наличие ОКИ, в 18,8% (573 человека) — ОРИ, в 8,7% (266 человек) — другая инфекционная патология, в 1% (31 человек) — вирусные гепатиты или подозрение на них. Немалое число пациентов (4,8%) при наличии показаний не были госпитализированы по причине их отказа.

В 2016 г. амбулаторный прием в приемном отделении составил 3182 человека, или 34,5% от обратившихся в приемное отделение (в 2015 г. — 2643 (32,1%) человека). Структура амбулаторного приема в 2016 г. (табл. 11) мало отличалась от структуры приема в 2014 и 2015 гг. Вместе с тем в 2016 г. количество консультаций увеличилось в 2,5 раза по сравнению с 2014 г. и в 6,2 раза по сравнению с 2010-м.

Таблица 9

**Структура амбулаторного приема ГОИКБ за 2009—2016 гг.**

Отделение	2009 г.	2010 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Приемное	2039 (29,1%)	2136 (30,3%)	2395 (32,9%)	2643 (32,9%)	3182 (36,5%)
Консультативно-диспансерное:					
гепатологический кабинет	4769 (68,1%)	4679 (66,4%)	4321 (59,4%)	4611 (57,3%)	4745 (54,4%)
кабинет ВИЧ-инфекции	195 (2,8%)	235 (3,3%)	563 (7,7%)	787 (9,8%)	801 (9,1%)
ИТОГО	7003 (100%)	7050 (100%)	7279 (100%)	8041 (100%)	8728 (100%)

Таблица 10

**Структура обращений в приемное отделение ГОИКБ за 2009—2016 гг.**

Кем направлены пациенты	2009 г.	2010 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Бригады скорой медицинской помощи	3651 (42%)	3651 (46,8%)	2593 (35,0%)	2699 (32,8%)	3189 (34,5%)
Городские поликлиники	2520 (29%)	1473 (18,9%)	1174 (16,0%)	1108 (13,5%)	1086 (11,8%)
Прочие	—	—	327 (4,5%)	327 (4,0%)	367 (3,9%)
Другие стационары	1472 (17%)	1267 (16,2%)	1028 (13,9%)	1109 (13,5%)	1079 (11,7%)
Обратились самостоятельно	682 (7,8%)	865 (11,1%)	1625 (22,0%)	2341 (28,5%)	3036 (32,9%)
Направлены консультативно-диспансерным отделением ГОИКБ	367 (4,2%)	547 (7,0%)	635 (8,6%)	641 (7,7%)	473 (5,2%)
ИТОГО	8692 (100%)	7803 (100%)	7382 (100%)	8225 (100%)	9230 (100%)

## Структура амбулаторного приема в приемном отделении ГОИКБ за 2010—2016 гг.

Амбулаторный прием	2010 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Отказы пациентов от госпитализации	1060 (13,6%)	719 (10,9%)	839 (11,4%)	773 (9,3%)	720 (22,6%)
Консультации	358 (4,6%)	519 (7,9%)	876 (11,7%)	1416 (17,2%)	2203 (69,2%)
Отказано пациентам в госпитализации	718 (9,2%)	724 (11%)	680 (9,3%)	454 (5,5%)	259 (8,1%)
из них направлены:					
в хирургический стационар	175 (2,2%)	137 (2,1%)	113 (1,5%)	90 (1,1%)	72 (2,3%)
в терапевтический стационар	275 (3,5%)	187 (2,8%)	142 (1,9%)	88 (1,7%)	91 (2,8%)
на амбулаторное лечение	268 (3,4%)	400 (6,1%)	425 (5,7%)	276 (3,4%)	96 (3,0%)
ИТОГО	2136 (100%)	1962 (100%)	2395 (100%)	2643 (100%)	3182 (100%)

Почасовой мониторинг обращаемости амбулаторных пациентов в приемный покой показал, что 1244 (39%) из них были приняты в нерабочее время (16:00—08:00), при этом консультации составили 18,1%; в выходные дни принято 824 (25%) амбулаторных пациента, в том числе консультации — 12,8%.

В связи с благоприятной эпидемиологической ситуацией, изменением структуры инфекционных болезней, необходимостью упорядочения коечного фонда области, расширением перечня медицинских услуг, включая платные, обеспечением доступности и высокого качества оказания медицинской помощи населению области на базе ГОИКБ был организован Областной центр инфекционной патологии (герпетических, клещевых инфекций и вирусных гепатитов) (приказ управления здравоохранения Гродненского облисполкома от 05.07.2016 № 657 «О совершенствовании медицинской помощи инфекционным больным и организации областного центра инфекционной патологии (герпетических, клещевых инфекций и вирусных гепатитов)»). Благодаря этому пациенты районов Гродненской области в одном учреждении смогут получить консультативную, лечебно-диагностическую и профилактическую помощь.

В течение 2012—2015 гг. клинико-диагностическая лаборатория ГОИКБ была оснащена современным оборудованием, что позволяет автоматизированным методом исследовать сотни анализов крови и мочи, биохимических показателей, параметров, характеризующих гемостаз, кислотно-щелочной состав, гормональный статус, газы и электролиты крови.

Этиологическая расшифровка инфекционной болезни проводится путем выделения возбудителей в различных средах организма (кровь, моча, испражнения, ликвор, мокрота, другие жидкости) с определением их чувствительности к антибактериальным средствам. Мониторинг лабораторных исследований в динамике

болезни осуществляется с применением 57 методик на ИФА-анализаторе, 12 — на ПЦР-анализаторе, иммунного статуса пациента и эффективности терапии — на проточном цитофлюориметре. Впервые в республике внедрено исследование клещей, ликвора и крови пациентов одновременно на возбудители клещевого энцефалита, Лайм-боррелиоза, анаплазмоза и эрлихиоза. Лабораторное подтверждение этиологии острых гастроэнтеритов увеличилось с 52,6% в 2012 г. до 72% в 2016 г.

С 2010 по 2016 г. отмечается увеличение общего количества лабораторных исследований в 1,2 раза за счет бактериологических, ПЦР- и ИФА-методик (табл. 12).

В 2011 г. в ГОИКБ внедрена система WHONET, подразумевающая ежемесячный мониторинг чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, которая позволяет оптимизировать проведение антибактериальной терапии.

С целью рационального использования имеющегося лабораторного оборудования приказом управления здравоохранения Гродненского облисполкома от 03.04.2012 № 202 «О создании центров коллективного пользования оборудованием и в целях дальнейшего совершенствования организации работы лабораторной службы, рационального использования имеющегося оборудования, применяемого для выполнения клинических молекулярно-биологических исследований, аналитической обработки данных, проведения постоянного мониторинга микробного пейзажа в УЗ «ГОКПЦ» лаборатория ГОИКБ определена центром коллективного пользования для стационаров Гродно по бактериологическим исследованиям (табл. 13). Как видно из табл. 13, большее количество исследований приходится на БСМП (свыше 60—68% за анализируемый период).

Таблица 12

**Количество и структура исследований, проведенных в отделении лабораторной диагностики ГОИКБ в 2010 и 2016 гг.**

Исследования	2010 г.		2016 г.	
	общее количество	на 1-го пациента	общее количество	на 1-го пациента
Общее количество	190 721 (100%)	33,3	229 096 (100%)	33,5
в том числе:				
общеклинические	43 199 (22,6%)	7,5	43 903 (19,1%)	7,2
гематологические	67 519 (35,4%)	11,8	53 508 (23,3%)	9,2
биохимические	35 011 (18,3%)	6,1	51 828 (22,6%)	8,5
бактериологические и санмикробиологические	36 379 (19,0%)	6,3	54 358 (23,7%)	5,8
ПЦР	2517 (1,31%)	0,45	7115 (3,1%)	1,2
ИФА	6115 (3,2%)	1,06	12 560 (5,4%)	1,8
иммунологические	—	—	5824 (2,5%)	1,0

Таблица 13

**Бактериологические исследования, выполненные в центре коллективного пользования оборудованием на базе клинико-диагностической лаборатории ГОИКБ за 2013—2016 гг.**

УЗ	Пробы, ед.				Анализы, ед.				Удельный вес, %			
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
БСМП*	3884	4147	4932	4231	11 375	11 703	14 112	12 054	67,9	68,2	68,8	60,2
1-я больница	261	868	916	679	566	1147	1480	1446	4,7	6,6	7,2	9,6
2-я больница	305	486	471	392	711	855	866	870	5,3	4,9	4,2	5,5
3-я больница	481	508	628	912	808	727	1085	1886	8,4	4,2	5,2	12,9
4-я больница	777	835	919	813	2393	2707	2968	2557	13,5	15,7	14,5	11,5
ИТОГО	5716	6844	7866	7027	15 853	17 139	20 511	18 813	100	100	100	100

\* Больница скорой медицинской помощи.

С апреля 2013 г. на базе ГОИКБ функционирует областной консультативный кабинет иммунопрофилактики, в котором обратившиеся лица получают консультации по вопросам иммунизации и по показаниям проводится иммунизация вакцинами, не входящими в национальный календарь прививок.

Самый большой вклад в оказание амбулаторно-поликлинической помощи населению вносит консультативно-диспансерный кабинет ГОИКБ, в котором проводятся консультации, консилиумы, принимаются решения о госпитализации, направлении к смежным специалистам, включая РНПЦ трансплантации органов и тканей, проводится лечение в дневном стационаре и оказываются другие виды медицинских услуг. Ежегодно его посещают не менее 5000 пациентов.

В 2017 г. разработан программный продукт — региональный регистр «Вирусный гепатит» Гродненской области. В структуре консультативно-диспансерного отделения ГОИКБ имеется дневной стационар с 10 койками дневного пребывания для ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов с вирусными гепатитами, где на диспансерном этапе врачи КИЗов

осуществляют мониторинг качества их лечения, корректируют схемы терапии, консультируют все сложные случаи.

Таким образом, постепенное расширение функций ГОИКБ за счет увеличения амбулаторно-поликлинического приема было продиктовано временем, значительно изменившим ситуацию с распространением и проявлениями инфекционных болезней, что потребовало реорганизацию инфекционной службы, которая должна закончиться в ближайшее время.

### В ы в о д ы

1. ГОИКБ соответствует статусу многопрофильного центра диагностики, лечения и профилактики инфекционной патологии в связи с круглосуточным обеспечением всеми видами медицинских услуг, включая оказание плановой и экстренной медицинской помощи пациентам с инфекционной и смежной патологией в Гродненской области. Организация работы центра на данном этапе функционирования не требует привлечения дополнительных бюджетных средств, так как все существующие подразделения созданы на функциональной основе и увеличили объем внебюджетных поступлений.

2. Завершение строительства детского и лабораторного корпусов многопрофильного центра инфекционной патологии позволит полностью решить проблему организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекционной патологией независимо от возраста, вывести детские инфекционные койки из коленного фонда областной детской больницы, уменьшить количество КИЗов в Гродно, перевести диспансерный прием на базу центра, закрыть маломощные инфекционные отделения в ЦРБ, переведя прием пациентов в ГОИКБ и МИО.

3. Необходимо ввести в штатное расписание ЦРБ с отсутствием инфекционных отделений полную ставку врача-инфекциониста и организовать консультативно-диспансерный прием.

4. Принять новое Положение о КИЗах поликлиник, в котором предусмотреть существенные изменения в разделе амбулаторно-поликлинического приема пациентов с острой инфекционной патологией, новые критерии мониторинга и оценки эффективности диспансерного наблюдения пациентов с хронической инфекционной патологией, адаптированные к

современному этапу развития здравоохранения и существующей эпидемиологической ситуации.

**Контактная информация:**

Кроткова Елена Николаевна — к. м. н., доцент, главный врач.  
Гродненская областная инфекционная клиническая больница.  
Бульвар Ленинского Комсомола, 57, 230030, г. Гродно.  
Сл. тел. +375(152)435303.

**Участие авторов:**

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

## REFERENCES

1. *Population health and environment in Grodno region in 2016. Informative and analytical bulletin of Grodno regional center for hygiene, epidemiology and public health survey. Available at: <http://www.gigiena.inbel.biz/pages/bulleteni.html>.*
2. Galieva A. M., Vafin A. Yu., Kravchenko I. E. Influence of resource support of the regional infectious disease service on the indicators of infectious morbidity. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 2: 233—8. (in Russian)
3. Krotkova E. N., Tsyrukunov V. M. Variants of rational use of hospital beds of an infectious profile in the period of epidemic well-being. *Meditsinskie novosti*. 2017; 4: 36—41. (in Russian)

Поступила 01.03.2018.



И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

На основании многочисленных литературных данных и собственных клинических наблюдений приводится комплексный анализ проблемы гестационной лекарственной безопасности при фармакотерапии беременных, страдающих аллергическими заболеваниями. Указанная патология отрицательно влияет на качество жизни матери, но главное — может иметь неблагоприятное воздействие на развивающийся плод в случаях осложненного течения беременности. С позиций клинической фармакологии рассматриваются вопросы оптимального лекарственного сопровождения аллергических заболеваний у женщин во время беременности с учетом новейших данных о функционировании сложной системы «мать — плацента — плод — амниотическая жидкость». Представленная информация имеет большое практическое значение для практикующих врачей.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология, фармакотерапия, беременные, гестационная лекарственная безопасность, аллергические заболевания.

*Basing on numerous literature data and own clinical observations a comprehensive analysis of the problem of gestational drug safety in the pharmacotherapy of pregnant women suffering from allergic diseases is given. This pathology affects the quality of life of the mother negatively but it is most importantly that it can have an adverse effect on the developing fetus in cases of the complicated pregnancy course. From the standpoint of the clinical pharmacology, the aspects of the optimal drug support for allergic diseases during pregnancy are considered taking into account the latest data on the complex system «mother — placenta — fetus — amniotic fluid» functioning. The information presented is of great practical importance for practicing physicians.*

**Key words:** clinical pharmacology, pharmacotherapy, pregnant women, gestational drug safety, allergic diseases.

HEALTHCARE. 2018; 7: 15—25.

APPLICATION OF ANTI-ALLERGIC MEDICINES DURING PREGNANCY

I. V. Vasilevski

По данным международных эпидемиологических исследований лекарственные средства (ЛС) по назначению врача или для самолечения принимают не менее 80—90% беременных [1, 2]. Наряду с препаратами железа и витаминно-минеральными комплексами к числу наиболее часто назначаемых фармакологических групп относятся ЛС, потенциально опасные для матери и плода. Применение ЛС во время беременности остается одним из наиболее сложных и плохо изученных вопросов клинической фармакологии и практической медицины и приоритетным направлением в области изучения безопасности ЛС. По мнению экспертов, сведения о безопасности применения ЛС во время беременности недостаточны более чем для 80% ЛС, имеющих на рынке [3].

ВОЗ констатирует, что за последние десятилетия медикаментозная нагрузка на беременных значительно возросла. Это связано как с ухудшением здоровья населения в целом, включая женщин фертильного возраста, так и с повыше-

нием среднего возраста материнства. Следствием этого факта является необходимость лекарственного сопровождения предшествующих беременности диагностируемых болезней. Сложность проблемы безопасности применения ЛС связана с тем, что медикаменты могут воздействовать как на половые клетки, процессы их формирования и функционирования, так и на сам многоступенчатый процесс беременности, то есть на оплодотворение, имплантацию, эмбрио- и фетогенез. Вопрос гестационной лекарственной безопасности особенно актуален при незапланированной беременности [4, 5].

По данным ВОЗ, более 30—50% населения планеты страдают различными аллергическими заболеваниями (АЗ) — бронхиальной астмой (БА), атопическим дерматитом, ринитом, конъюнктивитом, поллинозом, многообразными проявлениями пищевой и лекарственной аллергии и др. Согласно научному прогнозу, ожидается дальнейший рост числа АЗ. В Белой книге Всемирной

организации по аллергии (WAO) [6]\*, представляющей собой экспертную оценку ситуации в мире, подчеркивается, что распространенность АЗ во всем мире приобретает катастрофические масштабы, причем как в развитых, так и развивающихся странах. В указанном документе констатируется, что АЗ необходимо рассматривать как глобальную проблему общественного здравоохранения, хотя во многих странах борьба с аллергией до сих пор носит переменчивый и фрагментарный характер, что приводит к ухудшению качества жизни, повышению заболеваемости и смертности, а также сопряжено со значительными финансовыми затратами.

Таким образом, в практической работе врачи разных специальностей испытывают трудности в тактике ведения беременных, страдающих АЗ [7, 8]. I. Pali-Scholl и соавт. [9] констатируют, что каждая пятая беременная страдает аллергией, прежде всего БА и аллергическим ринитом (АР). Эти заболевания отрицательно влияют на качество жизни матери, а главное — они могут неблагоприятно воздействовать на развивающийся плод в случаях осложнения течения беременности.

Данные литературы и примеры из повседневной жизни свидетельствуют о том, что в этом вопросе не все обстоит гладко [10]. Многие женщины, не получая должной правильной информации об особенностях фармакотерапии по поводу имеющейся у них аллергии, сомневаются в продолжении приема ранее назначенных ЛС, опасаясь неблагоприятного влияния на их будущего ребенка. E. Sawicki и соавт. [11] указывают на тот факт, что около трети женщин с БА прекратили принимать необходимые ЛС во время беременности, причем часто без консультации с лечащим врачом. Ситуация усугубляется еще и тем, что многие медицинские работники по данному вопросу могут предоставить недостаточно правильную информацию.

Очевидным является тот факт, что для практических врачей актуальными являются знания об особенностях течения аллергических заболеваний у беременных, о влиянии аллергии на развитие плода, тактике профилактики, лечения и контроля за признаками аллергической патологии [7]. Назначение ЛС беременной является одной из сложных проблем для врача. Тем не менее ни одному доктору, работающему

с беременными, этой проблемы не избежать. Для рационального назначения ЛС в подобных ситуациях врач должен иметь представления о фармакокинетике ЛС в организме беременной и в сложной системе «мать — плацента — плод — амниотическая жидкость» [5, 12].

Беременность — это нормальный процесс, сопровождающийся глубокими сдвигами различных функций женского организма, направленными на обеспечение потребностей плода и резервов, позволяющих ему непрерывно расти и развиваться, и на компенсацию тех физиологических изменений в организме матери, которые при этом происходят. Как и в общей популяции, у беременных наблюдаются широкая распространенность и ежегодный рост заболеваемости АЗ. При обращении беременной к врачу последний прежде всего должен оценить влияние АЗ на течение беременности, развитие плода и влияние ее на течение АЗ, а также определить тактику ведения АЗ и меры профилактики обострений. Абсолютно доказано, что наличие АЗ не является противопоказанием для беременности и рождения ребенка, однако у беременных возможно и обострение заболевания. Наблюдая беременную с АЗ, необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности функционирования различных органов и систем в разные сроки гестации с целью назначения адекватной терапии и профилактики обострений АЗ [13, 14].

Анализируя возможные клинико-фармакологические подходы к лечению АЗ у беременных, необходимо напомнить о главных особенностях фармакокинетики ЛС у них. Академик РАН, профессор В. Г. Кукес и соавт. [15] выделяют главные отличия фармакокинетики ЛС у беременных. Прежде всего это особенности всасывания ЛС. Во время беременности снижены сократительная и секреторная функции желудка, что приводит к замедлению всасывания плохо растворимых ЛС. В то же время всасываемость других ЛС может быть повышена в результате увеличения времени нахождения в кишечнике за счет снижения его моторики.

Распределение ЛС у беременных имеет существенные отличия. В частности, во время беременности изменения объема циркулирующей крови (ОЦК), количества воды, жира, клубочковой фильтрации, содержания белков в

\*С полным текстом книги можно ознакомиться, используя QR-код, размещенный на стр. 72.



плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС. Так, увеличение объема внеклеточной жидкости, ОЦК, почечного кровотока и клубочковой фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных по сравнению с небеременными. Во время беременности отмечено уменьшение связывания ЛС с белками плазмы (прежде всего с альбумином), что обусловлено снижением их количества. Указанное состояние приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС может значительно повышаться.

Во время беременности отмечается разнонаправленное изменение многих печеночных ферментов I и II фазы метаболизма ЛС. Срок беременности влияет на особенности метаболизма. Например, активность изофермента цитохрома P450 3A4 повышена в течение всего срока беременности, в то время как активность изофермента цитохрома P450 1A2 снижается, что способствует кумуляции определенных ЛС (например, кофеина). У беременных отмечается снижение дезинтоксикационной функции печени, которая играет чрезвычайно важную роль в поддержании гормонального равновесия, необходимого для вынашивания беременности. Результатом этого являются изменение чувствительности организма беременной к ЛС и значительное возрастание опасности возникновения лекарственной аллергии [12]. Следует помнить о том, что метаболизм ЛС в организме женщины, страдающей поздним гестозом, декомпенсированным пороком сердца, артериальной гипертензией, хроническими заболеваниями печени и почек, порой значительно отличается от метаболизма ЛС у здоровой женщины. Существенные отличия у беременных имеют процессы выведения ЛС. В связи со значительным увеличением скорости клубочковой фильтрации у беременных и снижением связывания с белками элиминация ЛС возрастает [15, 16].

Планируя фармакотерапию беременной женщины, врач должен учитывать тот факт, что ряд ЛС может влиять на сократительную способность матки, угнетая ее или, наоборот, усиливая и приводя к преждевременным родам, а также на состояние маточно-плацентарного кровообращения. Переход ЛС и его метаболитов из организма беременной к плоду может происходить либо трансплацентарно, либо па-

раплацентарно (через плодные оболочки). Со второй половины беременности распределение ЛС осуществляется в системе «мать — плацента — плод — амниотическая жидкость» в основном трансплацентарным путем. Установлено, что большое значение для трансплацентарного перехода ЛС имеют:

- молекулярная масса ЛС;
- интенсивность маточно-плацентарного кровообращения;
- морфофункциональная зрелость плаценты;
- способность ЛС к ионизации и растворению в липидах;
- степень связывания с белками плазмы.

Известно 5 механизмов трансплацентарного обмена: пассивный перенос, активный транспорт, облегченная диффузия, фагоцитоз, пиноцитоз. Последние 2 механизма имеют относительное значение в транспорте ЛС в плаценте, а для большинства ЛС характерен активный транспорт. Активный транспорт ЛС через плацентарную мембрану отмечается у ЛС, имеющих структурное сходство с эндогенными веществами, и зависит не только от размера молекулы, но и наличия транспортера. Активные транспортеры ЛС расположены либо на материнской части апикальной мембраны, либо на плодной части базальной мембраны, где они осуществляют транспорт ЛС в синцитиотрофобласт или из него [15—17].

Большого внимания с практических позиций заслуживает информация о состоянии плаценты при беременности у женщин с АЗ. Как известно, плацента является ключевым регулятором созревания плода. Основные функции плаценты заключаются в обеспечении питания, дыхания и метаболизма плода. Экскреторная и эндокринная функции направлены на поддержание оптимального гомеостаза в системе «мать — плод» [4, 16]. При АЗ плацентарная функция может быть нарушена [18, 19]. Молекулярно-биологические исследования белкового состава материнской и пуповинной крови у плодов от женщин с БА по сравнению с беременными без астмы выявило 65 мутаций генов. Примечательно, что у матерей с БА при рождении мальчиков обнаружено всего лишь 6 мутаций генов, а при рождении девочек — 59 мутаций, которые связаны с ростом плодов, воспалительными и иммунными реакциями [20, 21].

Важными являются сведения о том, что у беременных с астмой значительно увеличива-

ется продукция интерлейкина-6 (IL-6) и секреция RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted). Общеизвестно, что IL-6 подавляет дифференцировку Th1-клеток и способствует дифференцировке Th2-клеток, что в свою очередь приводит к доминированию гуморального иммунного ответа с повышением активности В-клеток, которые производят антитела и способствуют аллергическим проявлениям или усиливают их при ранее возникшей аллергической патологии. RANTES — хемокин, выделяемый Т-клетками, он стимулирует хемотаксис эозинофилов, вызывает освобождение гистамина из базофилов. Таким образом, увеличение продукции IL-6 и секреции RANTES является одним из патогенетических механизмов второй (патохимической) стадии аллергического процесса у женщин во время беременности [22].

О каких же основных принципах гестационной безопасности при фармакотерапии АЗ у беременных женщин следует помнить врачу? Ответ на этот вопрос вытекает прежде всего из классических принципов фармакотерапии беременных [6, 17, 23, 24]. В. Г. Кукес и соавт. [15] сформулировали основные принципы лекарственной терапии беременных, которые можно представить следующим образом:

- ни одно ЛС (даже для местного применения) не следует считать абсолютно безопасным для плода, так как через плаценту проходят большинство ЛС с молекулярной массой до 1 кДа;
- проницаемость плаценты возрастает к 32—35 нед беременности, стрессовые состояния, гестозы могут повышать проницаемость

плаценты; однако при сахарном диабете, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока;

- потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный риск для беременной и плода от их нежелательных эффектов;
- фармакологические эффекты ЛС у беременных и плода могут существенно различаться;
- некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод;
- изменение фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяет необходимость проведения соответствующей коррекции разовой дозы, кратности назначения и пути введения;
- длительность действия ЛС у плода, включая нежелательные эффекты, существенно больше, чем у женщины, что связано с низкой скоростью их инактивации и выведения.

Все ЛС имеют различную степень риска влияния на течение беременности и развитие плода. Выделяют следующие категории риска применения ЛС в данных ситуациях (классификация U. S. Food and Drug Administration — FDA) (табл. 1) [12, 13].

В медицинской практике обычно используют **упрощенную трактовку** классификации FDA:

- А — отсутствие риска;
- В («best» — лучшие) — нет доказательств риска;
- С («caution» — осторожность) — риск не исключен;
- D («dangerous» — опасные) — риск доказан;
- X — противопоказаны при беременности.

Таблица 1

#### Категории риска для плода применения ЛС при беременности (по FDA)

Категория	Интерпретация
А	Контролируемые исследования показывают отсутствие риска. Адекватные, контролируемые исследования на беременных продемонстрировали отсутствие риска для плода в любом триместре беременности
В	Нет доказательств риска у людей. Адекватные, контролируемые исследования на беременных не показали увеличения риска для плода, несмотря на побочные эффекты у животных, или при отсутствии адекватных исследований на людях исследования на животных показывают отсутствие риска для плода. Шанс риска для плода минимальный, но возможный
С	Риск не может быть исключен. Адекватные, контролируемые исследования на людях недостаточны, исследования на животных показывают риск для плода или недостаточны. Существует шанс вреда для плода, но потенциальная польза может перевесить потенциальный риск
Д	Существуют доказательства риска. Исследования на людях, исследовательские или постмаркетинговые данные демонстрируют риск для плода. Тем не менее потенциальная польза от приема препарата может перевесить потенциальный риск
Х	Противопоказаны при беременности. Исследования на животных или людях, исследовательские или постмаркетинговые отчеты демонстрируют доказательства аномалий плода, или риск однозначно выше пользы для пациентки

АЗ имеют сложный механизм возникновения и реализации различных клинических проявлений. На сегодняшний день известны многочисленные медиаторы аллергии, участвующие в патогенезе данной патологии, но, как указывает ведущий специалист по данной проблеме профессор И. С. Гущин, «гистамин является обязательным участником практически всех клинических проявлений аллергии. Именно поэтому антагонисты этого медиатора аллергии были, есть и останутся важнейшими и наиболее широко используемыми противоаллергическими лекарственными средствами» [25]. Указанный подход к фармакотерапии АЗ в полной мере относится и к беременным женщинам, страдающим АЗ.

В свете имеющихся представлений о патогенезе АЗ, роли различных медиаторов аллергии как в научном, так и в практическом плане актуальным остается вопрос о применении антигистаминных ЛС при лечении АЗ у пациентов, включая беременных женщин. И. С. Гущин, анализируя перспективу совершенствования противоаллергического действия Н1-антигистаминных ЛС, обосновывает их уникальность. В частности, он подчеркивает тот факт, что, согласно современным данным, фармакологическое действие указанной группы ЛС выходит за привычные рамки известных антигистаминных свойств и представлено более широким спектром противоаллергической и противовоспалительной активности. В последнее время научно обосновано создание новых классов противоаллергических средств полифункционального действия, объединяющих Н1-антигистаминную активность и способность тормозить активацию клеток-мишеней аллергии и, соответственно, образование и секрецию проаллергических молекулярных посредников [25].

В международном документе Всемирной организации по аллергии (WAO, White Book on Allergy, 2011—2012) [6] приведены диагностические и терапевтические алгоритмы лечения АЗ на базе доказательной медицины. Крайне важным является констатация факта, что «фармакотерапии принадлежит ключевое значение в лечении аллергических заболеваний, поскольку она позволяет не только контролировать симптомы, но и улучшить качество жизни». Говоря о медикаментозном лечении и профилактике АЗ, следует вспомнить о наличии двух общепринятых поколений антигистаминных ЛС [12].

*Антигистаминные препараты первого поколения.* Все они хорошо растворяются в жирах

и, помимо Н1-гистаминовых, блокируют также холинергические, мускариновые и серотониновые рецепторы. Являясь конкурентными блокаторами, они обратимо связываются с Н1-рецепторами, что обуславливает использование довольно высоких доз. Для них наиболее характерными являются следующие фармакологические свойства [26, 27].

- Седативное действие определяется тем, что большинство антигистаминных ЛС первой генерации, легко растворяясь в липидах, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с Н1-рецепторами головного мозга. Возможно, их седативный эффект складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Степень седативного эффекта ЛС первого поколения варьирует у разных препаратов и разных пациентов от умеренной до выраженной и усиливается при сочетании с алкоголем и психотропными средствами. Некоторые из них используются как снотворные. Редко вместо седации возникает психомоторное возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах).

- Анксиолитическое действие, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС.

- Атропиноподобные реакции, связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения. Эти свойства обеспечивают эффективность обсуждаемых средств при неаллергическом рините. В то же время они могут усилить обструкцию при БА (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызывать обострение глаукомы.

- Противорвотный и противоикушечивающий эффекты также, вероятно, связаны с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные средства (дифенгидрамин, прометазин) уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения.

- Некоторые Н1-гистаминоблокаторы уменьшают симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.

• Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.

• Антисеротониновый эффект, свойственный прежде всего ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени.

• Альфа<sub>1</sub>-блокирующий эффект с периферической вазодилатацией, особенно присущий антигистаминным препаратам фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.

• Местно-анестезирующее действие характерно для большинства антигистаминных средств (возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия). Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин. Вместе с тем они обладают системными хинидиноподобными эффектами, проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.

• Тахифилаксия: снижение антигистаминной активности при длительном приеме, подтверждающее необходимость чередования ЛС.

• Антигистаминные препараты первого поколения отличаются от препаратов второго поколения кратковременностью воздействия при относительно быстром наступлении клинического эффекта. Положительным является тот факт, что многие из них выпускаются в форме для парентерального введения, что позволяет использовать их в случае неотложной терапии острых аллергических реакций.

*Антигистаминные препараты второго поколения.* Они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектом и отличаются большей избирательностью действия на H<sub>1</sub>-рецепторы. Наиболее общими для них являются следующие свойства:

• высокая специфичность и высокое сродство к H<sub>1</sub>-рецепторам при отсутствии влияния на ацетилхолиновые и серотониновые рецепторы;

• быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия. Пролонгация может достигаться за счет высокого связывания с белком, кумуляции препарата и его метаболитов в организме и замедленного выведения;

• минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах. Он объясняется слабым прохождением

гематоэнцефалического барьера вследствие особенностей структуры этих средств. У некоторых особенно чувствительных лиц может наблюдаться умеренная сонливость;

• отсутствие тахифилаксии (толерантности) при длительном применении;

• способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала Q — T и нарушением ритма сердца. Риск возникновения данного побочного эффекта увеличивается при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми (кетоконазол, интраконазол), макролидами (эритромицин, кларитромицин), антидепрессантами (флуоксетин, сертралин, пароксетин), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени;

• отсутствие парентеральных форм, однако некоторые из них (азеластин, левокабастин) имеются в виде форм для местного применения [26, 27].

Крайне важной клинико-фармакологической характеристикой антигистаминных ЛС второго поколения является их активность не только в ранней фазе аллергического процесса, обусловленной действием гистамина, но и в поздней фазе, в которой кроме гистамина принимают участие многие биологически активные вещества. Именно поздняя фаза аллергического процесса способствует хронизации течения различных АЗ, рецидивирования их при беременности.

При лечении АЗ во время беременности и лактации следует помнить об одном из ключевых понятий в аллергологии — концепции «минимального персистирующего воспаления» (minimal persistent inflammation). Это состояние, которое определяют как аллергический воспалительный процесс, который протекает (даже при полном отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергией. На практике необходимо это учитывать, так как симптомы аллергии не могут рассматриваться как единственный маркер аллергического воспаления, то есть и в ремиссии (при отсутствии клинических признаков заболевания) процесс может иметь место, и таким образом формируется хроническое течение заболевания [28, 29].

В табл. 2 приведены данные по категориям риска для плода согласно FDA и TERIS-рейтингу (величины тератогенного риска) для основных антиаллергических ЛС.

Таблица 2

## Применение ЛС для лечения АЗ при беременности [30—32]

ЛС	Категория риска FDA	TERIS-рейтинг (величина тератогенного риска / качество и количество данных)
<i>Антигистамины первого поколения:</i> дифенгидрамин клемастин ципрогептадин квифенадин хлоропирамин мебгидролин	B B B C C C	Небольшой / от «достаточноны» до «убедительны» Небольшой / от «ограничены» до «достаточноны» Нет контролируемых данных Нет контролируемых данных Нет контролируемых данных Нет контролируемых данных
<i>Антигистамины второго поколения:</i> лоратадин цетиризин левоцетиризин хлорфенирамин дезлоратадин фексофенадин эбастин диметинден азеластин	B B B B C C C C C	Небольшой / достаточноны Небольшой / от «ограничены» до «достаточноны» Нет контролируемых данных Небольшой / от «достаточноны» до «убедительны» Нет контролируемых данных Не определен / очень ограничены Нет контролируемых данных Нет контролируемых данных Нет контролируемых данных
<i>Интраназальные глюкокортикостероиды:</i> будесонид беклометазон флютиказон мометазон триамцинолон	B C C C C	Небольшой / от «ограничены» до «достаточноны» Небольшой / от «ограничены» до «достаточноны» Нет контролируемых данных Не определен / ограничены Нет контролируемых данных
<i>Деконгестанты:</i> оксиметазолин	C	Небольшой / от «ограничены» до «достаточноны»
<i>Кромоны:</i> кромоглициевая кислота недокромил	B B	Небольшой / от «достаточноны» до «убедительны» Не определен / очень ограничены
<i>Антилейкотриеновые:</i> монтелукаст	C	Минимальный / очень ограничены

Во время беременности необходимо назначать только те ЛС, которые не окажут неблагоприятного влияния на плод. Выделяют несколько видов неблагоприятного воздействия лекарств на плод: эмбриотоксическое (гибель эмбриона и прерывание беременности), тератогенное (развитие врожденных уродств), фетотоксическое (негативные воздействия, не сопровождающиеся развитием тератогенных эффектов). Основными целями лечения АЗ у беременных являются купирование симптомов заболевания или перевод в состояние максимальной безопасности для матери и плода во время беременности и родов и сохранение нормального функционирования дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма, снижение частоты и тяжести обострений АЗ [33—35].

При назначении лекарств во время беременности следует иметь в виду, что почти все они могут проходить через плаценту, за исключением тех, у которых молекулярная масса более 1000 г/моль. Как показано в табл. 3, молекуляр-

ные массы всех лекарств, упомянутых выше, менее 1000 г/моль [32]. Это означает, что все указанные антиаллергические ЛС, представленные в табл. 2, могут свободно проникать к плоду через плаценту.

Одним из распространенных АЗ у беременных является АР, который необходимо дифференцировать с ринитом беременных (РБ) и другими формами. Беременные женщины особенно чувствительны к нарушению газообмена и гипоксии, в связи с чем контроль за симптомами ринита имеет важное практическое значение. По приблизительным оценкам, РБ страдают от 50 до 70% беременных [7, 31, 32]. Симптомы РБ обычно проявляются после 2-го месяца беременности и исчезают в течение 2 нед после родов. Считают, что затруднение носового дыхания из-за заложенности носа, как правило, обусловлено влиянием прогестерона. Основными причинами АР, в отличие от ринитов другой этиологии, являются различные аллергены: пыльца растений,

Таблица 3

## Величина молекулярного веса ЛС

ЛС	Молекулярный вес, г/моль
<i>Кортикостероиды</i>	
Бетаметазон	392
Дексаметазон	392
Преднизолон	360
Будесонид	431
Флутиказон	445
<i>Антигистамины первого поколения</i>	
Дифенгидрамин	255
Клемастин	344
Прометазин	284
<i>Антигистамины второго поколения</i>	
Цетиризин	462
Деслоратадин	311
Фексофенадин	502
Лоратадин	383
<i>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов</i>	
Монтелукаст	586
Зафирлукаст	576
<i>Деконгестанты</i>	
Псевдоэфедрин	165
Нафазолин	247
Оксиметазолин	260

бытовые, эпидермальные, пищевые аллергенные факторы. Основные симптомы АР — отек слизистой носа, зуд, ринорею и чихание — беременные переносят более тяжело. Заложенность носа приводит к затруднению носового дыхания и дыханию через рот, что обуславливает сухость слизистых, першение в горле, нарушение сна. При сенсibilизации к бытовым аллергенам отечность слизистой носа и пароксизмы чихания сильнее всего проявляются ночью и по утрам; нередко заложенность носа более выражена с той стороны, на которой спит пациентка. При сезонном АР у беременной все симптомы развиваются в тот же период года, что и до беременности. АР у беременных, как правило, сочетается с неназальными проявлениями аллергии: аллергическим конъюнктивитом, БА и др. [7, 29]. Важным отличием РБ от АР является отсутствие четкой положительной динамики в использовании ингаляционных кортикостероидов (ИКС), хотя в отдельных случаях симптоматика РБ может уменьшиться [31—33].

Ряд авторов в качестве препаратов выбора во время беременности рекомендуют антигистаминные ЛС первого поколения. Рекомендации основаны на длительном использовании этих препаратов и обнадеживающих данных, полученных при исследованиях на животных и людях. Однако руководство ARIA (2008) не ре-

комендует использовать антигистаминные ЛС первого поколения для лечения АР из-за низкого соотношения риск/польза даже у небеременных пациенток, а также по причине их низкой селективности, седативного и антихолинэргического эффекта. Более благоприятными считаются антигистаминные ЛС второго поколения — они эффективнее и имеют меньшее количество побочных эффектов [36, 37].

Поиск ЛС с антигистаминным эффектом, начатый в 1940-е годы, продолжается до настоящего времени, и исследовательский интерес сфокусирован на полифункциональных характеристиках ЛС нового поколения, которые объединяют в себе антигистаминную, противоаллергическую и противовоспалительную активность. У большинства лекарственных препаратов существует тесная взаимосвязь между пространственной структурой и фармакологической активностью, то есть стереоспецифичность фармакодинамики. В смесях лево- и правовращающих стереоизомеров активным является именно левовращающий, поскольку все белки и рецепторы в организме представляют собой также левовращающие изомеры. Оказалось, что в рацемической смеси цетиризина работает только левоцетиризин. В настоящее время среди всех антигистаминных ЛС левоцетиризин является единственным, в строении которого учитывается пространственное расположение атомов в молекуле [26—28].

В табл. 2 показано, что, согласно FDA, левоцетиризин относится к В-категории риска для плода. В настоящее время уточняются особенности его применения у беременных, но с учетом положительных свойств указанный препарат заслуживает внимания практических врачей. Основные эффекты левоцетиризина:

- селективность связывания с H<sub>1</sub>-рецептором гистамина, а также эффективность при лечении любых видов аллергии в 2 раза выше, чем у цетиризина;
- не связывается с мускариновыми рецепторами;
- в терапевтических дозах не проходит через гематоэнцефалический барьер;
- после приема первой дозы у 50% пациентов эффект наступает через 12 мин, у 55% пациентов — спустя 1 ч;
- блокирует как раннюю, так и позднюю фазу аллергической реакции (то есть противовоспалительный эффект более широкий);

- уменьшает продукцию лейкотриенов на начальном этапе их образования;
- подавляет инфильтрацию эозинофилов;
- ингибирует продукцию цитокинов и адгезивных молекул;
- не взаимодействует с системой цитохрома P450 (возможен одновременный прием с макролидами и противогрибковыми ЛС);
- не приводит к развитию толерантности при длительном применении;
- обладает выраженным противозудным эффектом;
- в организме человека не подвергается инверсии, то есть не происходит образования декстроцетиризина, что свидетельствует о стабильности вещества;
- обладает в 600 раз большей избирательностью к H1-гистаминовым рецепторам, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре.

Таким образом, применение левоцетиризина как инновационного современного ЛС в настоящее время позволяет значительно уменьшить выраженность симптоматики АЗ даже у пациентов с наличием поливалентной сенсibilизации [26—28].

Среди аллергодерматозов у беременных наиболее часто встречается АД, распространенность которого составляет от 30 до 50% от всех случаев. У большинства беременных признаки АД развиваются в первые два триместра гестации [38]. Наиболее типичные симптомы АД у беременных — резко выраженный зуд и сухость кожи, приводящие к развитию бессонницы и астеноневротических реакций, а также кожные высыпания. АД у беременных чаще всего локализуется на коже в области шеи, локтевых сги-

бов, в подколенных областях, нередко отмечают признаки заболевания в области сосков. Зачастую АД осложняется вторичной гнойной инфекцией [39, 40]. Фармакотерапия АД во время беременности требует особых мер предосторожности относительно безопасности плода. Антигистаминные препараты первого поколения ранее рекомендовались как наиболее изученные и безопасные ЛС при беременности. Тем не менее в настоящее время накоплено достаточно информации, подтверждающей безопасность антигистаминных препаратов второго поколения, что вместе с отсутствием седативных и других побочных эффектов по сравнению с препаратами первого поколения дает право предпочитать именно их назначение при беременности. Антигистаминные ЛС первого поколения необходимо избегать в течение I триместра, предпочтение следует отдавать ЛС второго поколения (цетиризин, лоратадин). Некоторые авторы указывают на тот факт, что недавно введенные в клиническую практику ингибиторы кальцийневрина (пимекролимус, такролимус) хотя и эффективны при лечении АД, но из-за отсутствия данных о гестационной безопасности не рекомендуются для приема беременным [9, 41—43].

Фармакотерапия при АД у беременных включает различные местные средства, обладающие смягчающим, увлажняющим, кератолитическим, антибактериальным, противогрибковым и другими свойствами. Для быстрого устранения воспаления и зуда у беременных при обострении АД используют топические глюкокортикоиды (ТГК). В табл. 4 представлены основные ТГК согласно Европейской классификации их клинической эффективности.

Таблица 4

## Европейская классификация ТГК в зависимости от их активности

ЛС	Торговое название, форма выпуска
<i>Класс I (слабый)</i>	
Гидрокортизона ацетат	Гидрокортизоновая мазь (мазь 1%)
Преднизолон	Преднизолоновая мазь (мазь 0,5%)
<i>Класс II (умеренный)</i>	
Флуметазона пивалат	Локакортен (мазь 0,02%)
<i>Класс III (сильный)</i>	
Бетаметазона валерат	Целестодерм-В (крем и мазь 0,1%)
Гидрокортизона 17-бутират	Локоид (крем, мазь, липокрем 0,1%)
Метилпреднизолона ацепонат	Адвантан (крем, мазь, жирная мазь, эмульсия 0,1%)
Мометазона фураат	Элоком (крем, мазь, лосьон 0,1%)
Триамцинолона ацетонид	Полькортолон (крем, мазь 0,1%)
Флуоциналона ацетонид	Флуцинар (мазь, гель 0,025%)
<i>Класс IV (очень сильный)</i>	
Клобетазола пропионат	Дермовейт (крем, мазь 0,05%)

**ЛС, которых следует избегать во время беременности, и альтернативные препараты [30, 33, 34]**

Нозологическая форма	Следует избегать	Допустимо использование в качестве альтернативы
АР	Оральные/интраназальные противоотечные средства, интраназальные антигистаминные ЛС	Предпочтительны интраназальные стероиды, прежде всего будесонид
	Системные антигистаминные ЛС первого поколения	Цетиризин, лоратадин
	Большинство системных антигистаминов второго поколения	Цетиризин, лоратадин
РБ	Интраназальные антигистаминные ЛС	Осторожно пытаться использовать интраназальные стероиды
БА	Системные кортикостероиды	Ингаляционные кортикостероиды (будесонид является предпочтительным ЛС), омализумаб
	Большинство ингаляционных бета-агонистов длительного действия	Сальметерол, омализумаб
	Зилеутон	Монтелукаст, зафирлукаст
АД	УФО-терапия, ингибиторы кальцийневрина и топические стероиды высокой активности	Негалогенизированные топические стероиды
Анафилаксия	Кожные аллергологические пробы ( <i>in vivo</i> )	Определение специфических IgE ( <i>in vitro</i> ), эпинефрин по показаниям
Рецидивирующая крапивница / отек Квинке	Метотрексат, циклоспорин, азатиоприн	Цетиризин, лоратадин, омализумаб
Лекарственная аллергия	Кожные аллергологические пробы ( <i>in vivo</i> )	Определение специфических IgE ( <i>in vitro</i> )

Следует подчеркнуть, что у беременных предпочтение отдается высокоактивным негалогенизированным (без фтора и хлора) ТГК, отличающимся высоким профилем местной и системной безопасности. Критериями выбора также являются индивидуальный подбор формы, удобное применение, возможность нанесения на широкие площади. Из нефторированных ТГК для наружного применения при АД используют гидрокортизона ацетат (гидрокортизоновая мазь), гидрокортизона бутират (локоид), преднизолон (преднизолоновая мазь), мометазона фураат (элоком), метилпреднизолона ацепонат (адвантан). Для облегчения зуда, снятия шелушения и увлажнения поврежденного кожного покрова при АД у беременных разрешено применять бепантен в виде крема в любом триестре и с первых дней лактации.

С целью информирования практических врачей в табл. 5 представлены данные о рекомендуемой оптимальной фармакотерапии АЗ у беременных женщин в соответствии с принципами доказательной медицины и соблюдения требований о гестационной безопасности (информация о лечении БА у беременных представлена в отдельном сообщении) [47].

При назначении АСИТ (аллергенспецифической иммунотерапии) необходимо предупредить

пациентку о том, чтобы она не планировала беременность на период ее проведения. В случаях если беременность возникла на фоне АСИТ, рекомендуется продолжить лечение. Однако беременным АСИТ не назначается.

Таким образом, многие вопросы фармакотерапии беременных женщин продолжают обсуждаться и постоянно пополняются новыми данными. Задача практического врача при фармакотерапии беременных с АЗ состоит в грамотном использовании имеющихся современных сведений по клинической фармакологии ЛС, применяемых у пациенток, с тщательным соблюдением принципов гестационной безопасности [44—47].

**Контактная информация:**

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 208-27-71.

Конфликт интересов отсутствует.

**REFERENCES**

1. Daw J. R., Hanley G. E., Greyson D. L., Morgan S. G. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepid. Drug Saf.* 2011; 20: 895—902.
2. Lupattelli A., Spigset O., Twigg M. J., et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multi-national web-based study. *BMJ Open.* 2014; 4(2): e004365.
3. Adam M. P., Polifka J. E., Friedman J. M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human



- pregnancy. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med Genet.* 2011; 157: 175—82.
4. Ostrovskaya A. V., Sher S. A. Problems of drug safety of the fetus. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2010; 1: 25—8. (in Russian)
  5. Vasilevski I. V. Clinical pharmacology and pediatric practice. *Mezhdunarodnyie obzory: klinicheskaya praktika i zdorovie.* 2014; 6: 5—23. (in Russian)
  6. World Allergy Organization (WAO). *White Book on Allergy 2011—2012: Executive Summary.*
  7. Lousse L. V. Allergy and Pregnancy. *Doctor Ru.* 2011; 3: 36—43. (in Russian)
  8. Eliseeva E. V., Feoktistova Yu. V., Shmykova I. I., Geltser B. I. Analysis of pharmacotherapy in pregnant women. *Bezopasnost lekarstv i farmakonadzor.* 2008. 2: 12—9. (in Russian)
  9. Pali-Scholl I., Namazy J., Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication. *World Allergy Organ J.* 2017; 10: 10.
  10. Romanova I. S., Gavrilenko L. N., Kozhanova I. N., Sachek M. M. Pregnancy and medicines. *Zdravookhranenie.* 2013; 11: 28—33. (in Russian)
  11. Sawicki E., Stewart K., Wong S., et al. Management of asthma by pregnant women attending an Australian maternity hospital. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 52: 183—8.
  12. Kevra M. K., ed. *Clinical Pharmacology: a textbook.* Minsk: Vysheyshaya shkola; 2015. 574 s. (in Russian)
  13. Tsogoeva L. M. Clinical pharmacotherapy of pregnant women (selected questions). *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2009; 1—2: 267—8. (in Russian)
  14. Babanov S. A., Agarkova I. A. Pharmacotherapy in pregnancy and lactation. *Trudnyy patsient.* 2009; 12: 27—30. (in Russian)
  15. Kukes V. G. Features of clinical pharmacology in pregnant women, nursing mothers, newborns and the elderly. In: *Klinicheskaya farmakologiya.* Moscow; 2008: 190—209. (in Russian)
  16. Ostrovskaya A. V., Sher S. A. Peculiarities of pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2010; 5: 44—7. (in Russian)
  17. Astakhova A. V., Lepakhin V. K. Pregnancy and medicines. *Bezopasnost lekarstv i farmakonadzor.* 2009; 2: 3—22. (in Russian)
  18. Veretennikova E. N. Morphological structure of the placenta of women with bronchial asthma. *Byulleten.* 2004; 19: 71—3. (in Russian)
  19. Giles W., Murphy V. Asthma in pregnancy: a review. *Obstet. Med.* 2013; 2: 58—63.
  20. Osei-Kumah A., Hodyl N., Clifton V. Proteomics in asthma. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2008; 4: 713—21.
  21. Osei-Kumah A., Smith R., Jurisica I., et al. Sex-specific differences in placental global gene expression in pregnancies complicated by asthma. *Placenta.* 2011; 32: 570—8.
  22. Osei-Kumah A., Ammit A. J., Smith R., et al. Inflammatory mediator release in normal bronchial smooth muscle cells is altered by pregnant maternal and fetal plasma independent of asthma. *Placenta.* 2006; 8: 847—52.
  23. Reshetko O. V., Lutsevich K. A., Sanina I. I. Pharmacological safety in pregnancy: a systematic review of the potentially teratogenic drugs use. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2017; 2: 127—41. (in Russian)
  24. Yawn B., Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy: a review of the current guidelines. *J. Am. Board Fam. Med.* 2007; 20: 289—98.
  25. Gushchin I. S. Allergic Inflammation and its Pharmacological Control. Moscow: Farmarus Print; 1998: 141—67. (in Russian)
  26. Vasilevski I. V., Skepiyan E. N. Antihistamines. In: *Pediatricheskaya farmakologiya.* Minsk: Vysheyshaya shkola; 2015: 293—307. (in Russian)
  27. Skepiyan E. N., Vasilevski I. V. Clinico-pharmacological features of the use of antihistamines in pediatric practice. Available at: <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=173> (Accessed 29.05.2017). (in Russian)
  28. Vasilevski I. V., Fedorovich S. V. Modern clinical and pharmacological approaches to the treatment of allergic diseases. *Allergologiya. Profpatologiya. Gigiena. Dermatologiya.* Minsk; 2014: 143—55. (in Russian)
  29. Vasilevski I. V. Use of Montelukast (singlon) — a new strategy for the treatment of allergic diseases. *Mezhdunarodnyie obzory: klinicheskaya praktika i zdorovie.* 2016; 4: 77—8. (in Russian)
  30. Schaefer C., Peters P., Miller R. K., eds. *Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment.* 2nd ed. Academic Press; 2007. 904 p.
  31. Lopatin A. S. Diagnosis and treatment of rhinitis and rhinosinusitis in pregnant women. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2006; 1: 12—8. (in Russian)
  32. Kurbacheva O. M., Shvets S. M. Allergic rhinitis and pregnancy: the possibilities of modern therapy. Available at: <https://medi.ru/info/618/> (Accessed 2015). (in Russian)
  33. Namazy J. A., Schatz M. The treatment of allergic respiratory disease during pregnancy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016; 26: 1—7.
  34. Namazy J. A., Schatz M. Pharmacological difficulties in the treatment of asthma in pregnant women. *J. Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2017; 10(3): 285—92.
  35. From PubChem Public Chemical Database. Available at: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Accessed 30 December 2010).
  36. Vasilyeva A. A., Khakimova R. F. Tactics of management of patients with allergic rhinitis during pregnancy. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2015; 8(2): 82—8. (in Russian)
  37. Khaitov R. M., Ilyina N. I., Latysheva T. V., ed. *Rational Pharmacotherapy of Allergic Diseases: a manual for practical doctors.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 504 s. (in Russian)
  38. Ambros-Rudolph C. M., Mullegger R. R., Vaughan-Jones S. A., et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 395—404.
  39. Weatherhead S., Robson S. C., Reynolds N. J. Eczema in pregnancy. *BMJ.* 2007; 335: 152—4.
  40. Koutroulis I., Papoutsis J., Kroumpouzou G. Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. *Obstet. Gynecol. Survey.* 2011; 66: 654—63.
  41. Pali-Scholl I., Motala C., Jensen-Jarolim E. Asthma and allergic diseases in pregnancy: a review. *World Allergy Organ J.* 2009; 2: 26—36.
  42. Jordaan H. F. The diagnosis and management of eczema in pregnancy. *Curr. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 21: 18—27.
  43. Babalola O., Strober B. E. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy. *Dermatol Ther.* 2013; 26: 293—301.
  44. Jorg A. Medicinal products during pregnancy and lactation — an issue of risk management. Bonn; 2007. 53 p.
  45. Gonzalez-Estrada A., Geraci S. A. Allergy medications during pregnancy. *Am. J. Med. Sci.* 2016; 352: 326—31.
  46. Namazy J. A., Schatz M. Pharmacological difficulties in the treatment of asthma in pregnant women. *J. Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2017; 10(10): 285—92.
  47. Vasilevski I. V. Gestational safety in the pharmacotherapy of pregnant women with bronchial asthma. *Meditsinskie novosti.* 2018; 2: 4—9. (in Russian)

## МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ: НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь,  
<sup>2</sup>Академия управления при Президенте Республики Беларусь, Минск, Беларусь

*Представлен обзор зарубежной и отечественной литературы по проблеме медицинского туризма, проведен практико-ориентированный анализ применяемых в этой сфере стратегий, маркетинговой политики, способов привлечения и мотивации квалифицированных врачей. Обобщен и проанализирован международный опыт организации медицинского туризма. Определены особенности данной сферы, а также некоторые пути ее развития в Республике Беларусь, способы привлечения пациентов с целью активизации экспорта медицинских услуг и связанного с этим роста доходов страны. Предлагаемые авторами выводы и рекомендации основаны на опыте ведущих стран в сфере медицинского туризма и касаются как здравоохранения, образования, налогообложения, так и государственно-частного партнерства и маркетинговой политики в данной области.*

**Ключевые слова:** медицинский туризм, Республика Беларусь, способы совершенствования, перспективы развития.

*The article is based on a review of foreign and domestic literature dedicated to the problem of medical tourism. A practice-oriented analysis of strategies used in this area, of the marketing policy features, of ways of attracting and motivating qualified doctors was conducted. The international experience of medical tourism organizing was summarized and analyzed. The sphere peculiar features as well as some ways of its development in the Republic of Belarus, ways of attracting patients were determined in order to activate the medical services export and to elevate the country's income associated with it. The conclusions and recommendations offered by the authors were based on the experience of leading countries in the field of medical tourism and concerned both the systems of health care, education, taxation and the public-private partnership and marketing policy in this field.*

**Key words:** medical tourism, the Republic of Belarus, ways to improve, prospects for development.

HEALTHCARE. 2018; 7: 26—31.

MEDICAL TOURISM: DIRECTIONS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT IN THE REPUBLIC OF BELARUS

R. I. Dovnar, V. A. Kovrei

Термин «медицинский туризм» в узком смысле слова применяется в той ситуации, когда потребитель выбирает путешествие за границу с целью получения какого-либо медицинского лечения. Медицинский туризм в широком смысле слова можно определить как сферу медицинской индустрии и гостеприимства, связанную в единую систему рынков с развитой инфраструктурой, включающей не только медучреждения, но и самые разные отрасли экономики — транспорт, связь, страхование, банковскую деятельность и юридическую помощь [1, 2].

В настоящее время главные участники такого рода туризма — это, как ни парадоксально, жители экономически развитых стран, где медицинские услуги развиты и оказываются на высшем уровне [2, 3]. Проблема заключается в том, что они непомерно дороги для значительной части населения. Среди этих стран лидируют США, Канада и Великобритания [4, 5]. С другой стороны, набирает обороты и противоположная тенденция — растет поток пациентов из развивающихся стран с низким уровнем развития меди-

цины, например из Киргизии, Узбекистана, некоторых других государств СНГ. Для них поездка на лечение за границу часто является единственным шансом на постановку точного диагноза и выздоровление [1].

Значительное число медицинских туристских продуктов связано с климатическими условиями. Поэтому основными факторами развития медицинского туризма считаются те из них, которые включают идеальное сочетание климатических условий, природных ресурсов и географического положения [6]. Самыми востребованными странами с качественным лечением традиционно являются Германия, США, Израиль, Австрия, Швейцария. За ними следуют Индия, Турция, Сингапур, Таиланд и другие государства с высокоразвитой туристической индустрией. Медицинский туризм в этих странах — это доходный бизнес, поэтому в его развитие инвестируют огромные деньги, строят новейшие клиники, оснащенные самым современным оборудованием, готовят высококлассных специалистов [7]. Люди, которые ввиду низкого дохода или отсутствия страховки

не могут позволить себе лечение в США, уезжают в Мексику, Коста-Рику и другие страны. Существенных различий в качестве медицинских услуг, предлагаемых за деньги в профессиональных медицинских центрах в развивающихся странах по сравнению с развитыми, не наблюдается. Довольно часто врачи обучались и работали в странах Запада, а затем возвратились на родину (восточные или развивающиеся страны) по различным личным мотивам. Это называется «обратной перекачкой мозгов» [8, 9].

В настоящее время сфера медицинского туризма в мире постоянно развивается, совершенствуются тенденции и осваиваются новые направления. Если еще 20 лет назад медицинский туризм охватывал только стоматологию и пластическую хирургию, то сегодня его рынок гораздо шире и включает: диагностику и лечение онкологических заболеваний, лечение ожирения, ортопедию, кардиохирургию, трансплантологию и ряд других [8, 10—12].

От развития медицинского туризма получает прибыль вся сопутствующая туристическая инфраструктура (туристические фирмы, авиакомпании, гостиницы, рестораны, такси) [13]. Так, по данным ряда зарубежных исследователей, около 85% медицинских туристов Международного медицинского госпиталя Бумрунград в Таиланде, являющегося самой крупной больницей в Юго-Восточной Азии, помимо лечения посещали достопримечательности, питались вне лечебного учреждения и «получали удовольствие от местной культуры» [13].

Прибыль, которую получают страны за счет медицинского туризма, впечатляет. Например, Таиланд, оказывая медицинские услуги иностранцам, получает ежегодный доход от 1,5 до 2 млрд долларов США и дополнительно 0,5 млрд за счет сопутствующих туристических услуг, что в целом увеличивает ВВП страны на 0,4% [8]. Благодаря проводимым правительством страны мерам, в 2017 г. Таиланд, по прогнозам, должен был получить доход около 6 млрд долларов США [9]. Куба за счет реинвестирования прибыли от медицинского туризма смогла повысить уровень национального здравоохранения в целом для всех пациентов [8].

Следует отметить, что в медицинском туризме есть и ряд особенностей, носящих негативный характер. Когда пациент попадает в другую культурную, климатическую и лингвистическую среду, которая часто существенно отличается от

страны его проживания, то на этом фоне у него может возникнуть ряд осложнений имеющихся заболеваний [13]. Официально отражаемый процент таких осложнений, возникающих при лечении медицинских туристов, может быть ниже реального из-за сложности или даже невозможности его оценки [8, 13]. Лечение возникающих осложнений или побочных эффектов, как правило, ложится на плечи здравоохранения страны проживания пациента [4, 8]. Такие формы медицинского туризма, как терапия стволовыми клетками, суррогатное материнство, аборт, «туризм смерти» (эвтаназия), имеют различные моральные аспекты и в ряде случаев недостаточную оценку безопасности [14]. В некоторых странах, специализирующихся на определенной области медицины (кардиология, офтальмология, пластическая хирургия), имеется двойственная медицинская система: на высоком уровне медицина доступна иностранцам и богатым жителям, в то время как у большинства бедного местного населения даже отсутствует постоянный доступ к чистой воде, что наблюдается, в частности, в Индии и частично в Таиланде [3, 10, 15]. Это вызывает негативное восприятие самого медицинского туризма некоторыми гражданами данных стран [11]. Не исключается и возможность завоза медицинским туристом инфекционного заболевания после проведенного лечения за рубежом [2, 8]. Кроме того, выезд пациента на платное лечение за границу означает рост импорта для страны [8].

В настоящее время выделяют три основных направления международного медицинского туризма.

1. Путешествие граждан развитых стран в развивающиеся с целью получения медицинских услуг и лечения [16, 17]. Стоимость медицинских услуг в экономически развитых странах достаточно высока. Не все работающие люди могут позволить себе приобрести медицинские страховки, покрывающие все виды лечения. Не имея возможности самостоятельно оплатить лечение в своей стране, пациенты выбирают менее экономически развитую страну, где необходимое лечение «по карману» и такого же высокого уровня [4, 11, 18]. В мировой практике это называется «реверсивная глобализация» или «первоклассная медицинская помощь по ценам стран третьего мира» [1, 13]. Это часто встречаемая практика среди жителей США, Канады и Великобритании [5, 17].

Граждане более развитых стран выбирают для лечения менее развитые не только из-за стоимости, но также из-за доступности редких или запрещенных видов лечения, его качества, обслуживания, имеющихся очередей на лечение на родине и ряда других [1, 11, 13, 19]. Немаловажным фактором бывает желание пациента не только получить лечение, но и одновременно отдохнуть в качестве обычного туриста [20]. Среди развивающихся стран, выбираемых для лечения, лидируют: Мексика, Венгрия, Бразилия, Куба, Южная Африка, Турция, Индия, Таиланд, Южная Корея, Малайзия, Китай [19].

В современных условиях глобализации здравоохранения как одной из отраслей экономики все больше развивающихся стран инвестируют в медицинский туризм [18]. Они готовят высококлассных специалистов в лучших медицинских школах мира, строят комфортабельные клиники, оснащенные оборудованием последнего поколения, где врачи предлагают инновационные методики диагностики и лечения, выдают более дешевые и доступные визы медицинским туристам. В настоящее время это страны с высокоразвитой индустрией туризма. Такая политика позволяет пациентам, гостям этих стран, не только получать качественные медицинские услуги, но и одновременно отдыхать [18]. Выбирая данное направление, медицинские туристы экономят от 40 до 90% средств на лечении [4, 8, 9, 19]. Например, гражданину США стоимость операции аортокоронарного шунтирования на родине обойдется в 180 000 долларов США, а в Индии или Таиланде — 10 000 долларов. Даже с учетом перелета первым классом, проживания в четырехзвездочной гостинице экономия составит порядка 60% [19]. Было подсчитано, что если каждый 10-й пациент США выберет лечение за границей, то суммарная экономия составит около 1,4 млрд долларов [8, 10]. Если отправить всех пациентов Великобритании, находящихся в листе ожидания, в Индию, то с учетом всех затрат и расходов на путешествие с пациентом одного сопровождающего суммарная экономия составит 120 млн фунтов стерлингов [8].

2. Путешествие пациентов из стран с невысоким уровнем развития медицины в развитые страны или пациентов, являющихся приверженцами конкретных стран, славящихся высочайшим уровнем медицины [10, 16]. Часто для таких людей поездка на лечение в страны с тра-

диционно высокоразвитой медициной (Германия, Израиль, Швейцария, Австрия, Франция, США) является единственной надеждой на установление правильного диагноза и выздоровление или возможностью обратиться именно к тем врачам и той медицине, которым доверяешь. Наиболее востребованы такие направления, как онкология, кардиохирургия, ортопедия, нейрохирургия [4, 18]. В качестве примера можно привести всемирно известную клинику Кливленда (США), специализирующуюся на лечении сердечно-сосудистых заболеваний, и клинику Мейо (США) [19]. Нужно учитывать и происходящие мировые события. Так, в течение последних 5 лет крупными «поставщиками» медицинских туристов являются Ливия и Афганистан [1].

3. Оздоровление на курортах, лечение у стоматолога и проведение пластических операций в странах, где имеются специализирующиеся на данных направлениях клиники. Это уже сложившаяся практика сочетания отдыха с получением медицинских услуг и доходный бизнес, функционирующий в условиях жесткой конкуренции за счет комплексного сервиса и ориентации на массового потребителя [10, 18].

С точки зрения покупательского поведения, на выбор той или иной программы медицинского туризма влияют следующие факторы:

- качественная медицинская помощь;
- цена медицинской услуги с учетом расходов на дорогу и проживание;
- профессиональная репутация врача;
- реклама;
- дополнительный сервис [18].

При выборе той или иной страны для прохождения в ней лечения потенциальные пациенты руководствуются следующими источниками информации:

- 52% основывают свой выбор на рекомендации тех, кому доверяют;
- 40% получают информацию из профильных интернет-сайтов;
- 16% пользуются услугами туристических агентств;
- 11% используют каталоги и брошюры;
- 7% получают информацию из социальных сетей;
- 5% руководствуются информацией, полученной из СМИ [21].

В мире в пятерку направлений по оказанию медицинских услуг иностранным пациентам входят:

- хирургические вмешательства;
- стоматологический туризм;
- туризм людей преклонного возраста;
- СПА и велнес-туризм;
- термальный туризм (к целебным источникам) [21].

В настоящее время уже сформировался глобальный рынок медицинских услуг со своей инфраструктурой (медицинским менеджментом, аккредитирующими органами, агентствами медицинского туризма, специалистами в сфере медицинских путешествий). Примечательно, что даже в условиях финансового кризиса медицинский туризм продолжает развиваться [18].

В современном мире, по данным Американской медицинской ассоциации (American Medical Association), выделяют следующие закономерности:

- около 80% пациентов выбирают медицинский туризм с целью экономии денежных средств;
- косметическая хирургия является лидирующей областью медицинского туризма, обеспечивая 38% спроса;
- 92% от общей суммы расходов медицинского туризма на одного туриста (пациента) составляют менее 30 000 долларов США;
- в среднем расходы медицинских туристов составляют от 7475 до 15 833 долларов США;
- ведущими областями медицинского туризма являются Латинская Америка и Азия, причем доминируют Мексика и Индия [22].

В свою очередь медицинский туризм может оказать влияние на ряд принимаемых правительством законодательных актов. Например, частые выезды граждан страны с целью получения запрещенных видов лечения за границу (например, оплодотворение, эвтаназия, лечение стволовыми клетками) могут привести к легализации данных видов терапии внутри государства [8]. В результате распространения медицинского туризма возникает ценовая конкуренция, которая вынуждает учреждения здравоохранения страны проживания пациента снижать цены на лечение [8].

В данной работе сделана попытка проанализировать ситуацию, сложившуюся на рынке медицинских туристических услуг в мире, и выработать конкретные рекомендации применительно к Республике Беларусь.

Такой анализ показывает, что рынок медицинского туризма огромен и продолжает интенсивно развиваться. Проблемы его оценки заключаются

в том, что при пересечении границы не все туристы указывают истинную цель своего путешествия. Даже по самым скромным подсчетам, если в 2011 г. количество медицинских туристов составляло 10,5 млн человек, то по планам, составленным на 2017 г., ожидалось увеличение до 23,2 млн [19]. При этом глобальный доход от медицинского туризма оценивается в 40—60 млрд долларов США с ежегодным увеличением на 20% [11, 19, 23]. В то же время некоторые исследователи считают, что в отдельных отраслях медицинского туризма рост будет еще более выраженным. Например, в области международной хирургической помощи предполагается ежегодное увеличение пациентов на 60 000 человек в год [19].

На основании анализа применяемых стратегий странами — экспортерами медицинского туризма нами были разработаны следующие рекомендации.

- В целях развития медицинского туризма в Республике Беларусь необходимо выявить страны, являющиеся в перспективе основным источником — поставщиком медицинских туристов, соответственно создать и проводить целенаправленную маркетинговую политику [1]. Кроме того, следует определить наиболее характерный уровень дохода будущих медицинских туристов [8]. По всей видимости, из развитых стран — это будут пациенты со средним и низким доходом, из развивающихся — со средним и высоким.

- Беларуси для развития медицинского туризма следует использовать имеющиеся преимущества: дешевую, но высококвалифицированную рабочую силу в сфере медицины, дешевый внутренний транспорт, низкие затраты на проживание, технологические преимущества, развитые средства коммуникации. Абсолютно оправданно и целесообразно при этом разработать и внедрить в практику особые визы «для медицинского туризма», выдаваемые быстро и за символическую плату. При обращении за лечением иностранца следует по возможности устранять организационные барьеры и очереди на лечение.

- Широкое внедрение медицинского туризма связано с необходимостью дополнительного обучения персонала, внедрения системы международной сертификации медицинского оборудования, инфраструктуры и медперсонала.

- Для устранения «культурного барьера» пациентов, а также увеличения их количества медицинским учреждениям следует активнее работать с белорусскими диаспорами за рубежом.

Выехавшие за границу белорусы, как и другие граждане СНГ, после получения иностранного гражданства нередко при возникновении проблем со здоровьем готовы лечиться платно в Беларуси, если лечение будет дешевле и на современном уровне. Кроме того, возникает эффект «сарафанного радио» — бесплатной формы активной рекламы, которой доверяют больше обычной рекламы, так как о ней рассказывает человек, который не имеет личной выгоды [3]. Именно в этой ситуации применим принцип «слово значит больше чем интернет» [1].

- Интенсивное развитие медицинского туризма в Республике Беларусь вызовет потребность в квалифицированных медицинских кадрах, которая частично может быть реализована за счет возврата иммигрантов-врачей, выехавших из нашей страны и к настоящему времени получивших опыт работы в различных современных медицинских учреждениях мира [2].

- На наш взгляд, учреждения здравоохранения, активно занимающиеся медицинским туризмом, должны иметь налоговые льготы, как экспортеры продукции, что позволит направлять часть прибыли на повышение качества оказываемых услуг. Следует разработать систему льготных или беспроцентных кредитов для учреждений здравоохранения, в случае направления данных денежных средств на развитие медицинского туризма.

Кроме того, некоторым пациентам, особенно VIP-персонам, важно сохранять анонимность лечения, что должно быть обеспечено в полном объеме.

Рекреационно-географическое положение Беларуси с точки зрения лечебно-оздоровительного туризма в целом можно охарактеризовать как выгодное, что определяется соседством с туристскими рынками России и Европейского союза, где имеется высокий спрос на лечебно-оздоровительные туры, и отсутствием природных бедствий внутри страны и на сопредельных территориях [24].

Согласно данным иностранных исследователей, около 50% от всех медицинских туристов Индии и около 52% из Объединенных Арабских Эмиратов пользовались услугами специализированных медицинских туристических фирм [23]. В связи с этим для увеличения потока медицинских туристов в Республику Беларусь необходимо способствовать созданию таких фирм, предлагающих полный комплекс услуг: от транспор-

тировки в аэропорт, перелета, сопровождения переводчика, доставки в гостиницу и больницу, консультации доктора, лечения в медицинском учреждении до приезда домой. Преимущества сотрудничества с локальными операторами медицинского туризма очевидны. В случае если учреждение здравоохранения решает самостоятельно заниматься развитием медицинского туризма, это подразумевает затрату значительных средств, времени и усилий на маркетинг и рекламу, создание и обучение новых административных кадров, решение вопросов, не касающихся медицины, таких как визовая поддержка, страховки, трансфер, расселение, регистрация, сопровождение, переводы и др. Перекладывая решение этих проблем на компанию — оператора медицинского туризма, учреждение здравоохранения постепенно увеличивает количество иностранных пациентов без дополнительных затрат, что позволяет выплачивать оператору комиссию за конкретного пациента, приведенного в клинику, без увеличения собственных затрат.

Несмотря на положительную динамику привлечения иностранных пациентов в Республику Беларусь для оказания медицинской помощи, можно выделить ряд проблем, существующих в сфере экспорта медицинских услуг, главной из которых является следующая: требуется активное совершенствование механизма привлечения и обслуживания иностранных пациентов, развитие эффективной системы менеджмента и маркетинга экспорта медицинских услуг. И туристические фирмы, и учреждения здравоохранения (как государственные, так и частные) занимаются привлечением иностранных пациентов разрозненно, часто им предоставляют только лечение, а такие важные моменты, как визовая поддержка, транспорт, размещение в гостинице, в том числе сопровождающих лиц, питание, иностранные пациенты вынуждены решать самостоятельно. Ряд организаций Республики Беларусь оказывают услуги по сопровождению от вокзалов, аэропортов, отдельные фирмы предоставляют услуги гидов/переводчиков, размещают иностранных пациентов и сопровождающих лиц в гостиницах. Однако, повторим, целостной структуры, которая занималась бы оказанием услуг иностранным пациентам от начала и до конца их нахождения на территории Республики Беларусь, в стране нет.

Создаваемый в Беларуси медицинский кластер должен включать как медицинские услуги, так и услуги туризма и досуга, позволяющие иностранным

пациентам пройти лечение и увидеть страну не только из окна учреждения здравоохранения.

Немаловажным аспектом является изучение опыта других государств, достигших значительных успехов в сфере медицинского туризма, с выработкой определенных конкретных рекомендаций применительно к Республике Беларусь. Как вариант, возможно проведение в нашей стране ряда международных конференций на тему медицинского туризма, направление специалистов, проводящих в жизнь экспорт медицинских услуг, на обучение или на практику за границу.

На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы. Ориентация на развитие медицинского туризма в Республике Беларусь является перспективным направлением, способным дать увеличение дохода данной сферы на 20% и более в год.

Глобальным перспективным направлением в Республике Беларусь является создание по модели государственно-частного партнерства единого Республиканского кластера медицинских туристических услуг.

С целью развития медицинского туризма в нашей стране необходима разработка в данной сфере конкретной, практико-ориентированной единой республиканской программы, включающей меры по стимулированию врачей и среднего медицинского персонала к изучению иностранных языков, по прохождению учреждениями здравоохранения международной аккредитации, снижению налоговой нагрузки на экспортеров медицинских услуг.

Необходимы разработка и внедрение партнерских программ с иностранными врачами, зарубежными учреждениями здравоохранения, туристическими фирмами, владельцами сайтов и форумов, которые обеспечивают направление медицинских туристов в Республику Беларусь.

#### Контактная информация:

Довнар Руслан Игоревич — к. м. н., доцент 2-й кафедры хирургических болезней.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно,  
Сл. тел. +375 152 68-19-59.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Р. И. Д., В. А. К.  
Сбор информации и обработка материала: Р. И. Д.  
Статистическая обработка данных: Р. И. Д.  
Написание текста: Р. И. Д., В. А. К.  
Редактирование текста: Р. И. Д., В. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Connell J. *From medical tourism to transnational health care? An epilogue for the future.* Soc. Sci. Med. 2015; 124: 398—401.

2. Reed C. M. *Medical tourism.* Med. Clin. N. Am. 2008; 92(6): 1433—46.

3. Chuang T. C., Liu J. S., Lu L. Y., Lee Y. *The main paths of medical tourism: from transplantation to beautification.* Tourism Manag. 2014; 45: 49—58.

4. McGuire M. F. *International accreditation of ambulatory surgical centers and medical tourism.* Clin. Plast. Surg. 2013; 40(3): 493—8.

5. Loh C. A. *Trends and structural shifts in health tourism: evidence from seasonal time-series data on health-related travel spending by Canada during 1970—2010.* Soc. Sci. Med. 2015; 132: 173—80.

6. Connell J. *Medical tourism: Sea, sun, sand and ... surgery.* Tourism Manag. 2006; 27(6): 1093—100.

7. Skibitskiy A. V., Skibitskaya V. I. *Basics of Balneology.* Rostov-on-Don: Feniks; 2008. (in Russian)

8. Lunt N., Horsfall D. *Medical tourism.* Encycl. Health Econ. 2014; 2: 263—70.

9. Beladi H., Chao C., Ee M. S., Hollas D. *Medical tourism and health worker migration in developing countries.* Econ. Model. 2015; 46: 391—6.

10. Smith R., Alvarez M. M., Chanda R. *Medical tourism: a review of the literature and analysis of a role for bilateral trade.* Health Policy. 2011; 103: 276—82.

11. Leahy A. L. *Medical tourism: the impact of travel to foreign countries for healthcare.* Surgeon. 2008; 6(5): 260—1.

12. York D. *Medical tourism: the trend toward outsourcing medical procedures to foreign countries.* J. Contin. Educ. Health Prof. 2008; 28(2): 99—102.

13. Connell J. *Contemporary medical tourism: conceptualisation, culture and commodification.* Tourism Manag. 2013; 34: 1—13.

14. Hunter D., Oultram S. *The ethical and policy implications of rogue medical tourism.* Glob. Soc. Policy. 2010; 10(3): 297—9.

15. Bookman M. Z., Bookman K. R. *Medical Tourism in Developing Countries.* Basingstoke: Palgrave Macmillan; 2007. 245 p.

16. Lunt N., Horsfall D., Hanefeld J. *Medical tourism: a snapshot of evidence on treatment abroad.* Maturitas. 2016; 88: 37—44.

17. Bies W., Zacharia L. *Medical tourism: outsourcing surgery.* Math. Comp. Model. 2007; 46: 1144—59.

18. Shipilova Yu. M. *Medical tourism as a strategic direction of medical management.* Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya. 2015; 3: 37—9 (in Russian).

19. Gupte G., Panjamapirom A. *Understanding medical tourism.* Encycl. Health Econ. 2014; 3: 404—10.

20. Lunt N., Carrera P. *Medical tourism: assessing the evidence on treatment abroad.* Maturitas. 2010; 66: 27—32.

21. Milashevich E. A. *Medical cluster as a development factor of services export of the Republic of Belarus.* Vestsi Natsyianalnay akademii navuk Belarusi. Seryya gumanitarnykh navuk. 2015; 3: 105—10. (in Russian)

22. Attl P. *Medical tourism in the Czech Republic.* Vestnik Kaluzhskogo universiteta. 2014; 2: 71—5. (in Russian)

23. Mohamad W. N., Omar A., Haron M. S. *The moderating effect of medical travel facilitators in medical tourism.* Soc. Behav. Sci. 2012; 65: 358—63.

24. Maksimenyuk V. V. *Concept and legal essence of health-improving tourism.* Vestnik Polotskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya D, ekonomicheskie i yuridicheskie nauki. 2016; 5: 187—95. (in Russian)

Посмупила 12.03.18.

## ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА.

## Часть 1

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Представлена морфофункциональная характеристика вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Рассмотрены пути инфицирования и механизмы репликации ВИЧ. Приведена современная классификация антиретровирусных средств, применяемых для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Изложены фармакологические свойства, показания и противопоказания к применению лекарственных средств из групп нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Даны интернациональные непатентованные названия противовирусных средств.

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека, нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин, зидовудин.

The article presents data on the morphofunctional characteristics of human immunodeficiency virus (HIV), the routes of the infections spread, and the mechanisms of HIV replication as well as the recent classification of antiretroviral agents used to treat HIV-infected patients. The review considers the pharmacological properties, indications and contraindications for use of nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and presents international nonproprietary names of antiviral agents.

**Key words:** human immunodeficiency virus, nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, zidovudine.

HEALTHCARE. 2018; 7: 32—42.

HIV INFECTION AND ANTIRETROVIRAL AGENTS. Part I

M. K. Kevra, V. M. Sidzenka

Последняя четверть XX века ознаменовалась появлением эпидемии нового, ранее неизвестного смертельно опасного инфекционного заболевания, получившего название СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита. Впервые о нем человечество узнало 5 июня 1981 г. из доклада, опубликованного Центром по контролю и профилактике заболеваний США. В докладе содержалось описание двух случаев тяжелого иммунодефицита, причины которого установить не удалось. Два года спустя французские исследователи выявили несколько аналогичных случаев заболевания и обнаружили в крови больных неизвестный ранее вирус, который был назван вирусом иммунодефицита человека — ВИЧ. Следует отметить, что самый ранний образец крови, содержащий ВИЧ, датируется 1959 г. — он был обнаружен в одном из банков крови в Конго.

Глобальная эпидемия ВИЧ затронула все страны и континенты. По оценке Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с момента начала эпидемии ВИЧ заразились примерно 78 млн человек и 39 млн умерли от болезней, связанных со СПИДом. По со-

стоянию на 1 ноября 2017 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 24 164 случая ВИЧ-инфекции, количество людей, живущих с ВИЧ, — 18 806. Показатель распространенности ВИЧ в Республике Беларусь составил 197,9 на 100 000 населения.

По современной классификации ВИЧ относят к семейству *ретровирусов* и роду *лентивирусов*. Ретровирусы (от лат. *retro* — «обратно, назад») являются РНК-содержащими вирусами с необычным способом репликации генетического материала. Для цикла их репродукции характерен обратный поток генетической информации, то есть синтез ДНК осуществляется на матрице вирусной РНК с помощью фермента ревертазы (обратной транскриптазы). Лентивирусы (от лат. *lente* — «медленно») способны вызывать заболевания с длительным инкубационным периодом и медленным, но неуклонно прогрессирующим течением.

Различают 2 основных вида вирусов иммунодефицита человека — ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Известны также редкие разновидности вирусов — ВИЧ-3 и ВИЧ-4, которые, однако, не играют заметной роли в распространении эпидемий. Предполагают, что ВИЧ-1 возник в результате



передачи людям вируса SIV (вируса иммунодефицита обезьян) от шимпанзе, а ВИЧ-2 попал к человеку от узконосых красноголовых мангобеев.

Наибольшую опасность представляет ВИЧ-1, который является самым патогенным и распространенным во всем мире. Именно он стал виновником возникновения глобальной эпидемии. В каждом случае, когда нет указаний на вид вируса, под ВИЧ подразумевают ВИЧ-1. При инфицировании ВИЧ-1 заболевание чаще переходит в стадию СПИД, проявляющуюся развитием оппортунистических заболеваний (вторичных по отношению к ВИЧ-инфекции) — кандидозом слизистых оболочек, саркомой Капоши и хронической лихорадкой.

ВИЧ-1 условно разделяют на несколько групп: M, N, O и P. В свою очередь главная группа M (от англ. *main* — «основной»), вызывающая 90% всех случаев ВИЧ-инфекции, подразделяется на 11 подтипов (обозначаются заглавными буквами английского алфавита), которые доминируют в тех или иных частях света. Так, в Российской Федерации и Республике Беларусь наиболее часто встречается ВИЧ-1 группы M подтипа A.

ВИЧ-2 также способен вызывать развитие выраженного иммунодефицита. Однако он обладает меньшей вирулентностью и передается с меньшей вероятностью, чем ВИЧ-1. При этом инфекционное заболевание характеризуется большей продолжительностью и реже переходит в СПИД. Описаны 8 групп ВИЧ-2, однако в эпидемическом плане более опасными являются только группы A и B. При ВИЧ-2/СПИДе у заболевших чаще развиваются такие оппортунистические заболевания, вызываемые условно-патогенной флорой, как энцефалит, хроническая диарея, холангит и тяжелые цитомегаловирусные инфекции.

Вирусы иммунодефицита человека имеют вид сферических частиц, диаметр которых составляет 100—120 нм (приблизительно в 60 раз меньше диаметра эритроцита). В вирионе содержится 60% белков, 35% липидов, 3% углеводов и 2% РНК. Липиды и углеводы имеют клеточное происхождение и находятся в наружной оболочке вирусов. Капсид зрелого вириона представлен примерно 2000 молекулами белка р24. Внутри капсида располагается белково-нуклеиновый комплекс: две одноцепочные нити вирусной РНК, которые прочно связаны

с белками нуклеокапсида, а также специфические ферменты — обратная транскриптаза, интеграза и протеаза. Геном ВИЧ-1 состоит из 9200 пар нуклеотидов. Концы генома представлены длинными концевыми повторами (long terminal repeat, LTR), которые управляют продукцией новых вирусов и могут активироваться как вирусными протеинами, так и белками инфицированной клетки. Длина LTR — 600 пар нуклеотидов. В геноме ВИЧ имеется несколько дополнительных генов, продукты которых участвуют в регуляции синтеза и процессинге вирусной РНК. Капсид окружен оболочкой, образованной матриксным белком. В свою очередь матриксная оболочка покрыта двойной липидной мембраной, являющейся наружной оболочкой вируса. Она образована молекулами фосфолипидов, захваченными вирусом во время отпочкования его от клетки хозяина, в которой он репродуцировался. В липидную мембрану встроены 72 гликопротеиновых комплекса, благодаря которым вирусы прикрепляются только к определенным клеткам макроорганизма, несущим на своей поверхности специфические CD4+ рецепторы. Это Т-лимфоциты, моноциты, тканевые макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки, нейроглиальные клетки, эпителиальные клетки кишечника и шейки матки.

ВИЧ проникает в клетку путем слияния липопротеидной оболочки с цитоплазматической клеточной мембраной. В цитоплазме клетки происходит синтез ДНК на матрице вирусной РНК с помощью фермента обратной транскриптазы, которая представляет собой гетеродимер (белок из двух полипептидных цепей), состоящий из 2 субъединиц (р66 и р51). Обратная транскриптаза ВИЧ обладает тремя ферментативными активностями: РНК-зависимой ДНК-полимеразной, обеспечивающей синтез односпиральной комплементарной ДНК (кДНК) на матрице вирионной РНК; ДНК-зависимой ДНК-полимеразной, обеспечивающей синтез 2-й спирали ДНК, и рибонуклеазной (рибонуклеаза Н), гидролизующей РНК в составе гибридного комплекса РНК-ДНК. Синтез ДНК индуцируется клеточной транспортной РНК, которая служит затравкой (праймером). Для синтеза ДНК используется пул дезоксинуклеотидов инфицированной клетки (тимидин, гуанозин, аденозин, цитидин). Синтезированная двухспиральная линейная ДНК (провирус) транспортируется

в ядро, превращается в ковалентно замкнутую кольцевую форму и встраивается в геном клетки с помощью вирусной интегразы. Вирусная ДНК встраивается во многие участки клеточной ДНК, реплицируется вместе с ней и передается дочерним клеткам. Интегрированный провирус начинает экспрессироваться, в результате чего в клетке образуются различные виды вирусных РНК и белков. После того как в клетке синтезируется достаточное количество геномных РНК и необходимых структурных и регуляторных вирусных белков, образуются вирионы, которые выделяются из клетки путем почкования, и таким образом жизненный цикл ВИЧ замыкается. Установлено, что продолжительность жизненного цикла ВИЧ составляет около 36 ч с момента попадания его в клетку. С целью размножения образовавшийся вирион опять внедряется в Т-хелпер и вводит свой геном в ядро лимфоцита, где происходит воссоздание (репликация) новой вирусной РНК, и цикл повторяется.

ВИЧ может передаваться при прямом контакте поврежденной слизистой оболочки или кожи здорового человека с биологическими жидкостями инфицированного индивидуума: кровью, предсеменной жидкостью (выделяющейся на протяжении всего полового акта), спермой, секретом влагалища и грудным молоком. Передача вируса чаще всего происходит при незащищенном анальном, вагинальном или оральном сексе.

Неповрежденная кожа является эффективным барьером для инфекции, поскольку в ней отсутствуют клетки, которые могут поражаться ВИЧ. Заражение возможно при половых контактах у лиц и с неповрежденными слизистыми оболочками, поскольку в них содержится значительное количество дендритных клеток (в том числе клеток Лангерганса), которые могут выполнять роль «переносчиков» вирионов в лимфатические узлы. Вследствие этого особенно опасным для принимающего полового партнера является анальный секс, при котором весьма часто имеет место повреждение слизистой оболочки.

Инфицирование ВИЧ может происходить с высокой вероятностью при использовании зараженных игл и шприцев (особенно потребителями инъекционных наркотических веществ), а также при гемотрансфузиях (в случае нарушения медицинским персоналом установленных

требований проверки донорской крови). Возможна передача ВИЧ плоду от инфицированной матери во время беременности и родов, а также при грудном вскармливании (через грудное молоко от зараженной кормилицы к здоровому ребенку, так и от инфицированного ребенка к здоровой матери при покусывании им груди во время кормления).

Вирус иммунодефицита передается только от человека человеку. Не передается ВИЧ воздушно-капельным путем, через воду в купальных и банях, через воздух, через неповрежденную кожу, при бытовых контактах, укусе насекомых, через слезы и слюну (поскольку концентрация вирусных частиц в перечисленных жидкостях ниже инфицирующей дозы, а также из-за того, что слюна богата ферментами, которые способны разрушать патогенные вирионы).

Вне организма ВИЧ является нестойким, он погибает при высыхании крови, лимфы, спермы и влагалищного содержимого. Вирус быстро погибает в кислой среде, при воздействии 70° этанола, 3% раствора перекиси водорода или 0,5% раствора формальдегида. Он весьма чувствителен к температурной обработке — становится неактивным через 10 мин при 56°С и погибает в течение 1 мин при кипячении.

ВИЧ поражает клетки иммунной системы и прежде всего CD4+ Т-лимфоциты. Инфицированные вирусом Т-хелперы постепенно гибнут, что обусловлено тремя основными причинами:

- непосредственным разрушением CD4+ Т-лимфоцитов вирусом иммунодефицита человека;
- запрограммированной клеточной смертью (апоптоз);
- убийством инфицированных клеток CD8+ Т-лимфоцитами.

Медленно, но неуклонно субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов уменьшается, что приводит к снижению клеточного иммунитета. Особенно серьезные негативные последствия вызывает гибель пораженных ВИЧ CD4+ Т-лимфоцитов центральной памяти. Уменьшается также количество дендритных клеток — конститутивных антигенпрезентирующих клеток. При достижении критического уровня количества CD4+ Т-лимфоцитов (менее 350 кл./мкл) организм инфицированного человека становится чрезвычайно восприимчивым к оппортунистическим (условно-патогенным) инфекциям. Заболевание неизбежно переходит в терминальную

стадию — СПИД, при которой организм теряет способность противостоять возбудителям оппортунистических инфекций, которые обычно не опасны или мало опасны для здоровых людей с нормально функционирующей иммунной системой. В отсутствие антиретровирусной терапии смерть пациента наступает в среднем через 9—11 лет после заражения, но не в результате размножения вируса в клетках CD4+, а вследствие развития оппортунистических заболеваний (вторичных по отношению к ВИЧ-инфекции).

Первым эффективным лекарственным средством, которое было применено для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, был азидотимидин, представляющий собой модифицированный аналог нуклеозида тимидина. Он первоначально был создан в 1984 г. как лекарственное средство для терапии пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. С 1987 г. под названием «Зидовудин» его начали применять для лечения ВИЧ-инфицированных.

В настоящее время медицина располагает 6 классами лекарственных средств, которые применяются для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

### КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

**1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)** — Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs): *абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин, зидовудин.*

**2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)** — Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): *делавердин, эфавиренц, этравирин, невирапин, рилпивирин.*

**3. Ингибиторы протеазы (ИП)** — Protease inhibitors (PIs): *атазанавир, дарунавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир.*

**4. Ингибиторы интегразы (ИИ)** — Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs): *ралтегравир, долутегравир, элвитегравир.*

**5. Ингибиторы фузии (слияния) (ИФ)** — Fusion inhibitors (FIs): *энфувиртимид.*

**6. Антагонисты хемокиновых рецепторов (CCR5-антагонисты)** — C-C chemokine receptor antagonists type 5 (CCR5-antagonists): *маравирок.*

**НИОТ.** Это первые лекарственные средства, у которых была выявлена выраженная эффективность в отношении вируса иммунодефицита человека. Препараты данной группы можно рассматривать как пролекарства, то есть «непрямые» ингибиторы активности ревертазы, которая является ВИЧ-специфической ДНК-полимеразой, позволяющей ВИЧ-РНК транслироваться первоначально в одноцепочную, а затем в двухцепочную провирусную ДНК и инкорпорироваться в геном клетки-хозяина. Элонгация (удлинение) провирусной ДНК необходима для инкорпорирования, что достигается добавлением пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов к 3'-концу растущей полипептидной цепи.

НИОТ представляют собой модифицированные аналоги нуклеозидов, которые фосфорилируются в организме под влиянием клеточных киназ. После превращения в соответствующие трифосфаты они способны ингибировать активность обратной транскриптазы ВИЧ, препятствуя образованию ДНК на матрице вирусной РНК. Все НИОТ хорошо всасываются при приеме внутрь. Пища не оказывает значимого влияния на абсорбцию НИОТ, за исключением диданозина, который следует принимать на пустой желудок. Ингибиторы относительно слабо связываются с белками и быстро элиминируются из крови. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) их варьирует от 1 ч (для ставудина) до 3—4 ч (для ламивудина). В их метаболизме цитохром P450 участия не принимает. НИОТ проникают в мозг в значительных количествах. Все антиретровирусные препараты (за исключением абакавира) выводятся с мочой.

При проведении монотерапии НИОТ у пациентов вследствие мутации вирусной ревертазы быстро развивается резистентность ВИЧ к назначаемому препарату. Мутации, как правило, развиваются постепенно, пошагово, для развития клинически значимой резистентности к НИОТ требуется аккумуляция нескольких мутаций. Частота возникновения резистентности и степень ее выраженности варьируют в зависимости от типа препарата.

НИОТ могут ингибировать синтез митохондриальной ДНК в клетках хозяина, приводя к повышению уровня лактата и лактоацидозу, стеатозу печени, периферической нейропатии, миопатии и липоатрофии.

Некоторые НИОТ (тенофовир, ламивудин и эмтрицитабин) помимо ВИЧ способны

проявлять активность также в отношении вируса гепатита В.

*Зидовудин (zidovudine)*. Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, модифицированный аналог тимидина. Активен в отношении ВИЧ. После проникновения в клетку зидовудин последовательно метаболизируется до зидовудина трифосфата, который конкурирует с природным субстратом тимидинтрифосфатом за встраивание в цепи вирусной РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратная транскриптаза), подавляя тем самым репликацию и рост вирусной ДНК. Способность зидовудина ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в 100—300 раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека.

Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и примерно через 1 ч после приема достигает максимальной концентрации в крови. Биодоступность препарата составляет 60—70%. Зидовудин хорошо проникает через гистогематические барьеры, в том числе и гематоэнцефалический. Метаболизируется препарат в печени, связываясь с остатком глюкуроновой кислоты. Период полувыведения составляет 0,8—1,8 ч. Зидовудин и его метаболит (глюкуронид азидотимидина) в основном выводятся почками: 14—18% — в неизменном виде, 60—74% — в виде метаболитов.

Применяется для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов: взрослых и детей старше 3 мес. Используется также для профилактики профессионального заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с загрязненным ВИЧ материалом, и трансплацентарного ВИЧ-инфицирования.

Лечебный эффект препарата сохраняется на протяжении первых 6—8 мес от начала терапии, поскольку к нему быстро развивается устойчивость ретровируса. Зидовудин с успехом был применен для предупреждения снижения интеллекта при СПИД. При введении беременным, начиная со II триместра беременности, и их детям в первые 6 нед после родов зидовудин снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку с 25 до 8%.

При проведении терапии зидовудином у пациентов возможны слабость, утомляемость, головная боль, бессонница, миалгия, парестезия, нарушения функции печени, угнетения кроветворения (анемия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения).

В настоящее время монотерапия ВИЧ-инфицированных зидовудином применяется относительно редко. Обычно его используют в сочетании с антиретровирусными средствами, обладающими другими механизмами действия.

Формы выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 300 мг; диспергируемые таблетки по 60 мг; капсулы по 100, 200 и 250 мг; флаконы 1% раствора (сироп) по 200 мл для приема внутрь.

*Диданозин (Didanosine)* представляет собой модифицированный аналог аденозина. В клетках организма он превращается в дидезоксиаденозин-5'-трифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ.

Диданозин неустойчив в кислой среде. Чтобы замедлить его распад в желудке, к препаратам, предназначенным для приема внутрь, добавляют буферные ингредиенты. Назначают внутрь в виде таблеток или порошка за 30 мин до еды. Таблетки тщательно разжевывают или диспергируют в 1/4 стакана воды. Порошок разводят в 1 стакане воды. Биодоступность диданозина при приеме внутрь составляет 30—40%. Максимальная концентрация в крови достигается через 1—2 ч. С белками плазмы крови связывается менее 5% препарата.  $T_{1/2}$  варьирует от 0,7 до 2,7 ч. Метаболизируется диданозин в печени (около 50%), выводится почками. Применяется для лечения пациентов, инфицированных ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

При проведении терапии диданозином возможны следующие побочные эффекты: диарея, периферическая нейропатия, нарушение функции печени и поджелудочной железы, гипергликемия, гиперурикемия, угнетение кроветворения, головная боль, аллергические реакции.

Формы выпуска: капсулы по 125, 200, 250 и 400 мг; жевательные таблетки по 100 мг; таблетки для приготовления суспензии для приема внутрь по 25, 50, 100 и 150 мг; порошок в пакетиках для приготовления раствора для приема внутрь по 100, 167, 200 и 375 мг и во флаконах по 2 и 4 г.

*Ламивудин (lamivudin)*. Представляет собой модифицированный аналог цитозина. Проникнув в клетку, он фосфорилируется и превращается в ламивудина трифосфат, подавляющий активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которая позволяет ВИЧ-РНК транслироваться в одноцепочную, затем — в двухцепочную провирусную ДНК и инкорпорироваться в геном клетки-хозяина. Установлена клиническая

эффективность препарата в отношении вируса инфекционного гепатита В. Ламивудин слабо ингибирует активность клеточной  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ДНК-полимеразы.

Препарат быстро и практически полностью всасывается при приеме внутрь, достигая максимальной концентрации в крови через 1 ч. Присутствие пищи в желудке замедляет абсорбцию (в 3—3,5 раза удлиняется время достижения  $C_{max}$  и на 40% снижается ее значение). С белками плазмы крови связывается менее 35% ламивудина. Около 30% препарата метаболизируется в печени.  $T_{1/2}$  варьирует от 3 до 5 ч. В неизменном виде почками выделяется 50—85% ламивудина. Особенность препарата — быстрое развитие резистентности к нему, для этого достаточно единственной точечной мутации M184V.

Устойчивые штаммы вируса иммунодефицита к ламивудину появляются уже через 12 нед монотерапии; резистентность обусловлена заменой в 184 положении обратной транскриптазы изолейцина на валин. Поэтому его назначают, как правило, в комбинации с другими антиретровирусными средствами, имеющими иные механизмы действия.

Помимо ВИЧ ламивудин проявляет активность против вируса гепатита В (ВГВ), поэтому его часто включают в антивирусные режимы при лечении пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГВ.

Тяжелые осложнения при лечении ламивудином встречаются редко. У пациентов могут возникать кашель, диспепсические явления, угнетение кроветворения, периферические нейропатии, бессонница.

Противопоказан ламивудин при анемии, лейкопении, почечной и печеночной недостаточности, беременности и кормлении грудью.

**Формы выпуска:** таблетки по 150 и 300 мг; диспергируемые таблетки по 30 мг; 1% раствор для приема внутрь во флаконах по 240 мл.

*Ставудин (stavudine)* представляет собой модифицированный синтетический аналог тимидина, способный ингибировать активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. В клетках организма он фосфорилируется под влиянием интрацеллюлярных киназ до ставудина трифосфата, который нарушает синтез провирусной ДНК. По механизму действия близок к зидовудину, однако у последнего сродство тимидинкиназы выше, чем у ставудина. Поэтому при одновременном назначении обоих препаратов эффект ставудина подавляется.

ВОЗ включил ставудин в перечень основных лекарственных средств.

При приеме внутрь он быстро и почти полностью всасывается, создавая максимальную концентрацию в крови в течение 1 ч. Биодоступность составляет около 86%. С белками плазмы крови связывается мало (менее 0,5%). В печени метаболизируется около 80% препарата. Выводится почками.  $T_{1/2}$  составляет 1,7—3,5 ч (при нарушении функции почек до 8 ч).

Применяется ставудин для лечения и профилактики ВИЧ/СПИД в комбинации с другими противовирусными средствами. Важно знать, что штаммы, устойчивые к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, как правило, устойчивы и к ставудину.

При лечении возможны следующие побочные эффекты: периферические полинейропатии, диспепсические явления, нарушения функций печени и поджелудочной железы, липодистрофия, мышечно-суставные боли, угнетение кроветворения, аллергические реакции.

**Форма выпуска:** капсулы по 15, 20, 30 и 40 мг.

*Залцитабин (zalcitabin)*. Является модифицированным аналогом цитидина. При попадании в клетку подвергается фосфорилированию до дидезоксицитидин-5'-трифосфата, который подавляет активность обратной транскриптазы вируса. Активен в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Сведения о высокоустойчивых штаммах ВИЧ к залцитабину отсутствуют. Умеренная устойчивость может возникнуть при длительном применении препарата у штаммов, которые резистентны к диданозину и ламивудину.

При приеме внутрь залцитабин хорошо всасывается, биодоступность составляет около 90%. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 0,8 ч. С белками плазмы связывается менее 5% препарата. В печени метаболизируется около 20% залцитабина.  $T_{1/2}$  варьирует от 1 до 2 ч. Почками в неизменном виде выводится около 80% препарата.

Для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией залцитабин используется чаще всего в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Возможные побочные эффекты: диспепсические явления, анорексия, стоматит, нарушения сна, функций печени и почек, язвенные поражения пищевода и прямой кишки, кардиомиопатия, тахикардия, алопеция, тремор, судороги, нарушения кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Противопоказания: эрозивно-язвенный эзофагит, стоматит, бессонница, периферические нейропатии, панкреатит, нарушение функций печени и почек, выраженная сердечная недостаточность, беременность, кормление грудью, возраст до 13 лет.

Форма выпуска: таблетки по 375 и 750 мкг.

*Абакавир (abacavir)* представляет собой карбоциклический ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1, который по противовирусной активности превосходит вышеуказанные нуклеозидные производные. При попадании в клетку он фосфорилируется с помощью клеточных киназ с образованием карбовиртрифосфата, который угнетает активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Абакавир быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в крови достигается через 1—1,5 ч после приема. Биодоступность его составляет 83% вне зависимости от приема пищи. Около 50% абакавира связывается с белками плазмы крови. В печени биотрансформации подвергается более 80% препарата. Период полувыведения составляет 1,5 ч. В неизменном виде с мочой выделяется менее 5% препарата.

Для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией абакавир используется чаще всего в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Возможные побочные эффекты: диспепсические явления, молочнокислый ацидоз, астения, головная боль, нарушение функций печени и поджелудочной железы.

У 2—5% пациентов абакавир способен вызывать особую форму лекарственной болезни, которая может закончиться смертельным исходом. Она возникает чаще всего в течение первых 6 нед лечения и сопровождается лихорадкой, сыпью, тошнотой и поражением органов дыхания. Прием алкоголя, который увеличивает концентрацию абакавира в крови на 41%, резко повышает риск развития лекарственной болезни.

Формы выпуска: таблетки по 300 мг; диспергируемые таблетки по 60 мг; 2% раствор для приема внутрь во флаконах по 200 мл.

*Эмтрицитабин (emtricitabinum)* является синтетическим нуклеозидом — энантиомером тиааналога цитидина, который отличается от других его аналогов наличием фтора в положении 5 пиримидинового ядра.

При попадании в клетку препарат фосфорилируется с образованием эмтрицитабин-5'-трифосфата, который ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ-1, конкурируя с натуральным субстратом дезокситидин-5'-трифосфатом, что приводит к нарушению синтеза вирусной ДНК. Эмтрицитабин-5'-трифосфат является слабым ингибитором клеточной  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\varepsilon$ -полимеразы ДНК и митохондриальной  $\gamma$ -полимеразы ДНК. Для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов препарат разрешен в 2003 г.

При пероральном применении эмтрицитабин быстро всасывается независимо от приема пищи, достигая пика концентрации в крови через 1—2 ч после приема. Биодоступность препарата составляет 93%. Связывание с белками плазмы крови не превышает 4%. В организме человека 13% эмтрицитабина подвергается метаболическим превращениям. Биотрансформация препарата включает окисление тиоловой группы с образованием 3-сульфидиастереомеров (примерно 9%) и конъюгацию с глюкуроновой кислотой (около 4%). После однократного перорального приема  $T_{1/2}$  эмтрицитабина составляет примерно 10 ч. При последующем дозировании в курсовом режиме значение внутриклеточного  $T_{1/2}$  эмтрицитабин-5'-трифосфата (активного метаболита эмтрицитабина) в мононуклеарных клетках периферической крови составляет 39 ч. Эмтрицитабин выводится путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. С мочой выделяется примерно 86% принятой дозы препарата.

Эмтрицитабин имеет много общего с ламивудином. Кросс-резистентность вирусов между ними является почти универсальной.

Препарат показан для лечения ВИЧ-1 у взрослых и детей в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Клинически установлена эффективность эмтрицитабина в отношении ВГВ, однако он не включен в список препаратов для лечения пациентов с хроническим гепатитом, поскольку не имеет преимуществ перед применяемыми в настоящее время противовирусными средствами.

Возможные побочные эффекты: головная боль, усталость, головокружение, бессонница, патологические сновидения, депрессия, боли в животе, ринит, тошнота, рвота, диарея, сыпь, гиперпигментация кожи ладоней и/или подошв.

Форма выпуска: таблетки по 200 мг.

*Тенофовир (tenofovirum)* синтезирован в 1985 г. и первоначально применялся для лечения простого герпеса, позже была установлена его способность угнетать репликацию ВИЧ-1. Выпускается в виде тенофовира дизопроксила фумарата, который после всасывания преобразуется в активное вещество — тенофовир. Затем в организме человека тенофовир превращается в активный метаболит — тенофовира дифосфат, который ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 и полимеразы ВГВ (путем конкуренции с природным субстратом дезоксирибонуклеотида за прямое связывание с активным участком фермента и обрыва цепи вирусной ДНК после встраивания в нее). Тенофовира дифосфат является слабым ингибитором клеточных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -полимераз. На синтез митохондриальной ДНК он влияния не оказывает. В 2001 г. тенофовир разрешен для применения при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, а в 2008 г. его начали использовать для терапии хронических ВГВ.

Максимальная концентрация тенофовира в сыворотке крови достигается в течение 1 ч после приема натощак и в течение 2 ч при его приеме с пищей. При приеме натощак биодоступность тенофовира составляла приблизительно 25%. Прием с богатой жирами пищей повышал биодоступность, при этом значение AUC тенофовира увеличивалось приблизительно на 40%, а максимальная — приблизительно на 14%. Однако прием с низкокалорийной пищей не оказывал существенного влияния на фармакокинетику тенофовира. С белками плазмы крови связывается около 7% препарата. Ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами ферментов CYP450.  $T_{1/2}$  тенофовира составляет от 12 до 18 ч. Выводится препарат почками, в неизменном виде с мочой удаляется 70—80% принятой дозы.

При проведении монотерапии тенофовиром быстро развивается резистентность возбудителей заболевания. Поэтому для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией его применяют в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами. Используется тенофовир также для лечения хронического ВГВ с признаками активной репликации вируса, постоянно повышенной активностью АЛТ в сыворотке крови и гистологически подтвержденным активным воспалительным процессом и/или фиброзом.

В 2013 г. установлена эффективность тенофовира для профилактики ВИЧ-инфекции у людей с очень высоким риском инфицирования как половым путем, так и при употреблении инъекционных наркотиков.

При лечении тенофовиром нередко развиваются побочные эффекты: нарушение функций желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, тошнота; часто — боль в животе, вздутие, метеоризм; нечасто — панкреатит) от легкой до средней степени тяжести. Приблизительно 1% пациентов, получавших терапию тенофовиром, прекратили лечение из-за реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

При применении тенофовира в сочетании с другими антиретровирусными средствами побочные эффекты могут выявляться почти у одной трети пациентов. Реже при применении тенофовира у пациентов могут выявляться такие явления, как кожная сыпь, головокружение, головная боль, астения, лактатацидоз, гепатомегалия с жировой дистрофией, липодистрофия, остеопения и рабдомиолиз.

Форма выпуска: таблетки по 150, 200 и 300 мг; порошок с мерной ложкой (40 мг в ложке).

**НИИОТ.** В отличие от нуклеозидных производных они оказывают прямое ингибирующее действие на активность транскриптазы за счет связывания с аллостерическим участком фермента и являются более мощными антиретровирусными средствами, применяемыми для лечения пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Несмотря на химические структурные различия, им присущ единый механизм действия. В отличие от НИИОТ они не фосфорилируются внутри клетки. Ненуклеозидные ингибиторы блокируют активность обратной транскриптазы за счет связывания с рбб-субъединицей гидрофобной зоны, прилегающей к активному центру фермента, нарушают его конформацию и уменьшают ферментативную активность. Ненуклеозидные ингибиторы активности обратной транскриптазы эффективны в отношении ВИЧ-1. Только этравирин обладает активностью и в отношении ВИЧ-2.

Все НИИОТ, в отличие от нуклеозидных, для своего метаболизма используют систему цитохрома P450 и оказывают индуцирующие или ингибирующие эффекты на специфические изоферменты (например, CYP3A4, CYP2C9). Это следует учитывать лечащим врачам для профилактики нежелательных межлекарственных взаимодействий у пациентов.

Различают два поколения ННИОТ. К препаратам первого поколения относят невирапин и эфавиренз, второго — этравирин и рилпивирин.

Ингибиторам первого поколения присущи сходные паттерны резистентности, тогда как этравирин и рилпивирин обладают уникальным профилем резистентности. Мутации в генной зоне обратной транскриптазы нарушают способность связывания ННИОТ с энзимом. Резистентность ингибиторов первого поколения к ВИЧ-1 ассоциируется с мутациями во множестве кодонов; однако наличие даже одной мутации считается вполне достаточным, чтобы вызвать их клиническую неэффективность.

Молекула этравирина способна вращаться в пределах связываемого участка, благодаря чему возможно создание множества связующих конформаций, несмотря на наличие некоторых мутаций, которые в свою очередь ограничивают эффективность препаратов первого поколения.

Все ННИОТ, за исключением этравирина, способны проявлять гепатотоксичность. Применение эфавиренза сопровождается повышением активности трансаминаз, способен вызвать нервно-психические отклонения, включая суицидальные мысли. Невирапин может приводить к развитию у ВИЧ-инфицированных лиц (чаще у пациенток) тяжелых повреждений печени, в том числе гепатонекроза.

*Невирапин (nevirapine)*. Механизм действия препарата заключается в связывании с обратной транскриптазой ВИЧ-1 и блокировке активности ДНК-полимеразы путем разрушения каталитической части фермента. Неактивен в отношении ВИЧ-2.

При приеме внутрь хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пища не влияет на биодоступность препарата, которая составляет более 90%. Время достижения максимальной концентрации в крови — около 4 ч. С белками плазмы крови связывается 60% препарата.  $T_{1/2}$  варьирует от 25 до 45 ч. Невирапин проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени под влиянием изоферментов P450 (CYP3A4 и CYP2B6). Он способен вызывать индукцию фермента CYP3A4, что приводит к снижению  $T_{1/2}$  с 45 (в начале лечения) до 25 ч (в конце лечения). Поэтому лечение невирапином начинают с меньшей дозы, которую через 2 нед повышают. Выводится препарат преимуще-

ственно почками в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой.

К невирапину быстро развивается резистентность вирусов, поэтому его используют для лечения инфицированных ВИЧ-1 детей и взрослых только в комбинации с другими антиретровирусными средствами.

Для профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку рекомендуется однократный прием препарата во время родов в дозе 200 мг с последующим однократным пероральным введением новорожденному в течение 72 ч после рождения в дозе 2 мг/кг.

Возможные побочные эффекты: поражение печени, вплоть до развития гепатонекроза, тошнота, рвота, сонливость, диарея, боли в животе, лихорадка, утомляемость, головная боль, миалгия, рабдомиолиз, артралгия, гранулоцитопения, аллергические проявления, эозинофилия, синдром Стивенса — Джонсона, лимфаденопатия.

Невирапин противопоказан при беременности и кормлении грудью.

Формы выпуска: таблетки по 200 мг; диспергированные таблетки по 50 мг; 1% суспензия для приема внутрь во флаконах по 240 мл.

*Эфавиренз (efavirenz)* относится к селективным ННИОТ ВИЧ-1. Он не оказывает влияния на активность обратной транскриптазы ВИЧ-2 и на  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -полимеразы ДНК клеток человека.

При приеме внутрь биодоступность составляет 42%. При употреблении пищи с высоким содержанием жира абсорбция может увеличиться на 50%. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 5 ч. В высокой степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно 99,50—99,75%), прежде всего с альбумином и  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином. Метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 с образованием гидроксилированных метаболитов и последующим конъюгированием их с глюкуроновой кислотой. Эфавиренз первично метаболизируется изоферментом CYP2B6, а вторично — с помощью CYP2A4. Он является субстратом для изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19. Препараты, индуцирующие активность CYP3A4 (например, фенобарбитал, рифамицин, рифабутин и др.), могут увеличивать клиренс эфавиренза, что приводит к снижению его плазменной концентрации. Подобным эффектом обладает зверобой продырявленный.



Эфавиренз имеет относительно большой период полувыведения, который составляет от 52 до 76 ч после приема однократной дозы и 40—55 ч — после длительного применения. Приблизительно 14—34% радиомеченной дозы эфавиренза обнаруживается в моче и 16—61% — в фекалиях. Выявленный в моче эфавиренз присутствовал главным образом в виде неактивных метаболитов, менее 1% дозы выводится с мочой в неизменном виде.

Возможность перекрестной устойчивости между эфавирензом и ингибиторами протеаз низка в связи с участием разных ферментов-мишеней, а между эфавирензом и НИОТ — в связи с различием участков связывания на мишени и механизмов действия.

Применяется в комплексной терапии взрослых и детей, инфицированных ВИЧ-1, чаще всего в сочетании с НИОТ.

Основные побочные эффекты: головокружение, сонливость, депрессия, галлюцинации, суицидальные мысли, нарушения слуха и зрения, диспепсические явления, повышение активности печеночных ферментов, гематурия, артралгии, миалгии, периферические отеки, кожные сыпи, эозинофилия.

**Формы выпуска:** таблетки по 400 и 600 мг; таблетки с насечкой по 200 мг; капсулы по 50, 100 и 600 мг.

*Этравирин (etravirine)* является селективным НИОТ ВИЧ-1. Непосредственно связывается с молекулой обратной транскриптазы и блокирует РНК- и ДНК-зависимую активность ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитических участков энзима. По сравнению с препаратами первого поколения реже вызывает развитие резистентности вируса иммунодефицита.

Оптимальная концентрация этравирина в крови достигается при его приеме после еды, а максимальная — спустя 4 ч после приема препарата. Этравирин почти полностью (99,9%) связывается с белками крови (преимущественно с альбумином — 99,6% и с  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином). Метаболизируется этравирин в печени под действием микросомальных изоферментов P450 (CYP3A4 и CYP2C9). Период полувыведения препарата составляет 30—40 ч. Из организма выводится в основном кишечником — 93,7% (81,2—86,4% — в неизменном виде); почками — около 1—2% препарата. Показано, что пол, возраст, а также легкая пече-

ночная недостаточность не влияют на фармакокинетику этравирина.

Назначают этравирин обязательно в составе комбинированной терапии вместе с другими антиретровирусными средствами для лечения взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, включая лиц с резистентностью к другим НИОТ.

Возможные побочные эффекты: повышение кровяного давления, анемия, тромбоцитопения, периферическая нейропатия, головная боль, бессонница, парестезия, спутанность сознания, дезориентация, кошмарные сновидения, тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, боли в животе, метеоризм, гепатит, жировая дистрофия печени, отек лица, гипергидроз, обычно появляющаяся на 2-й неделе лечения (редко позже) кожная сыпь (эритрематозная, макулярная или макулопапулезная), которая исчезает через 1—2 нед на фоне продолжающейся терапии без проведения дополнительного специального лечения.

**Форма выпуска:** таблетки по 100 и 200 мг.

*Рилпивирин (rilpivirine)* — это селективный НИОТ, который оказывает прямое угнетающее действие на активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 2-го поколения. Это обуславливает блокаду РНК- и ДНК-зависимой активности вирусной ДНК-полимеразы. На клеточные  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -полимеразы ДНК человека препарат не действует.

После приема внутрь вместе с пищей максимальная концентрация рилпивирин в крови достигается через 4 ч. При назначении препарата натошак его абсорбция уменьшалась на 40—45%. Биотрансформация рилпивирин происходит в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 системы цитохрома P450. Основное количество препарата (около 85%) выделяется с калом, при этом в неизменном виде элиминируется 25% принятой дозы. С мочой выделяется примерно 6,1% препарата, в неизменной виде — менее 1%.

Рилпивирин применяется в составе комбинированной терапии при лечении ВИЧ-1 у взрослых пациентов.

В результате проведенных исследований установлено, что при лечении пациентов с вирусной нагрузкой до 100 000 копий/мл эффективность рилпивирин и эфавиренза была сопоставимой. Однако в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусной нагрузкой более

100 000 копий/мл при лечении рилпивирином чаще возникала вирусологическая неудача, поэтому рекомендуется его назначать для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий/мл.

Возможные побочные эффекты: снижение аппетита, дискомфорт и боли в животе, тошнота, рвота, усталость, головокружение, головная боль, депрессия, бессонница, повышение активности трансаминаз, амилазы, липазы, угнетение кроветворения, кожные сыпи.

Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает перераспределение подкожной жировой клетчатки (липодистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов, что проявляется в потере подкожного жира на периферии (верхние и нижние конечности) и лицевой области, повышении уровня жировой клетчатки во внутрибрюшинной и висцеральной областях, гипертрофии молочных желез и скоплении подкожного жира в дорсоцервикальной области («горб буйвола»).

**Форма выпуска:** таблетки по 25 мг.

#### Контактная информация:

Кевра Михаил Константинович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 208-27-71.

#### Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCE

1. *Humanimmunityvirus.Wikipedia*. Available at: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Вирус\\_иммунодефицита\\_человека](https://ru.wikipedia.org/wiki/Вирус_иммунодефицита_человека).
2. Maly V. P. *HIV. AIDS. Recent medical reference book*. Moscow: Eksmo; 2009. 672 s. (in Russian)
3. *Medportal. HIV-infection and AIDS*. Available at: <https://medportal.by/vich-infektsiya-i-spid/vich-infektsiya-i-spid.html>.
4. Pokrovsky V. V., ed. *HIV-Infection and AIDS: National guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 608 s. (in Russian)
5. Tarantul V. Z. *Its Name is AIDS: the forth rider of Apocalypse*. Moscow: Language of Slav culture; 2004. 520 s. (in Russian)
6. WHO. *Antiretroviral therapy for infection in adults and adolescents: Recommendations for public health approach*. Geneva: World Health Organization; 2006. 127 p.
7. Rathbun R. C. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection*. Updated: Nov 29, 2017. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1533218-overview>
8. Bushman F. D., Nabel G. J., Swanstrom R., eds. *HIV: From Biology to Prevention and Treatment*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2012. 572 p.
9. Tebas P., Stein D., Tang W. W., et al. *Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV*. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(10): 901—10.
10. Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J., eds. *HIV/AIDS in the Post-HAART Era: Manifestations, treatment, and epidemiology*. Shelton: People's Medical Publishing House; 2011. 1019 p.
11. Metifiot M., Marchand C., Pommier Y. *HIV integrase inhibitors: 20-Year landmark and challenges*. *Adv. Pharmacol.* 2013; 67: 75—105.
12. Flexner Ch. *HIV drug development: the next 25 years*. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6(12): 959—66.
13. Karpinski J., Hauber I., Chemnitz J., et al., *Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity*. *Nat. Biotechnol.* 2016; 34: 401—9.
14. Kazmierski W. M., ed. *Antiviral Drugs: From Basic Discovery through Clinical Trials*. Hoboken: John Wiley and Sons; 2011. 438 p.
15. Levy J. A. *HIV and the Pathogenesis of AIDS*. 3rd ed. Washington: American Society for Microbiology; 2007. 644 p.
16. Moore R. D., Keruly J. C., Gebo, K. A. Lucas G. M. *An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002*. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005; 39: 195—8.
17. Walmsley S. *Protease inhibitor-based regimens for HIV therapy: safety and efficacy*. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007; 45(6, Suppl. 1):S5—13.
18. Saag M. S., Chambers H. F., Eliopoulos G. M., et al., eds. *The Sanford guide to HIV/AIDS therapy 2012*. Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc.; 2012. 214 p.
19. Sax P. E., Cohen C. J., Kuritzkes D. R., eds. *HIV Essentials*. Burlington: Jones and Bartlett Learning; 2012. 248 p.
20. Cozzi-Lepri A., Dunn D., Pillay D., et al. *Long-term probability of detecting drug-resistant HIV in treatment-naive patients initiating combination antiretroviral therapy*. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50(9): 1275—85.

Поступила 23.02.18.

И. Я. ЧАПКО, А. Н. ФИЛИППОВИЧ, В. Е. ПЕРКОВА

## ПРОГРАММА РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

*Медицинская реабилитация пациентов с симптоматической эпилепсией включает технологии лечебной физкультуры, психотерапии, аппаратной физиотерапии, водолечение, лекарственные средства, диетотерапию. Разработаны показания к применению, описаны особенности использования отдельных методов.*

**Ключевые слова:** медицинская реабилитация, симптоматическая эпилепсия.

*Medical rehabilitation of patients with symptomatic epilepsy includes technologies and methods of physiotherapy, psychotherapy, apparatus physiotherapy, hydrotherapy, medicines, and diet therapy. Indications for using the same, particular features of applying some methods have been developed.*

**Key words:** medical rehabilitation, symptomatic epilepsy.

HEALTHCARE. 2018; 7: 43—48.

PROGRAM FOR REHABILITATING PATIENTS WITH SYMPTOMATIC EPILEPSY

I. Ya. Chapko, A. N. Filippovich, V. E. Perkova

Современные методы высокотехнологичного лечения при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) увеличивают продолжительность жизни и повышают ее качество у большинства пациентов, однако их применение поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью мероприятий по медицинской и профессиональной реабилитации, соразмерностью высоких экономических затрат на проведение лечения и недостаточным восстановлением социально-трудовой активности пациента, высоким риском развития инвалидности. Особое место среди актуальных проблем восстановительного лечения пациентов с заболеваниями ЦНС занимает медицинская реабилитация лиц с симптоматической эпилепсией (условно называемая вторичной эпилепсией) — это одно из проявлений органических заболеваний ЦНС (черепно-мозговая травма, опухоли головного мозга, энцефалопатии, инсульт и др.), в клинической картине которых наряду с эпилептическим отмечаются и другие неврологические синдромы [1—4]. Актуальность проблемы реабилитации данной категории пациентов обусловлена возрастающей потребностью в эффективных мерах по предупреждению или снижению тяжести инвалидности, обеспечении лицам с ограниченными возможностями наравне со здоровыми людьми условий для полноценного участия в жизни общества.

Вместе с тем при формировании программы медицинской реабилитации у специалистов-

реабилитологов возникают следующие вопросы: можно ли использовать физиотерапию при симптоматической эпилепсии (некоторые процедуры с воздействием электрического тока приводят к изменению порога судорожной готовности мозга), какие гимнастические упражнения можно применять у данной категории пациентов (гипервентиляция способна провоцировать эпилептические припадки)?

Пациентов в свою очередь интересует, почему медицинская реабилитация сводится только к назначению лекарственных средств? Ведь реабилитация включает комплекс медицинских услуг, направленных на восстановление нормальной жизнедеятельности организма пациента и компенсацию его функциональных возможностей, нарушенных в результате заболевания, с применением широкого комплекса медицинских и иных методов, опирается на использование личностного потенциала пациента, адаптацию повседневной среды [5—7]. В литературных источниках приоритет также отдается медикаментозной коррекции симптоматической эпилепсии. Это объясняется тем, что цель противозепилептической терапии — прекращение или уменьшение частоты приступов с минимизацией побочных эффектов, поскольку часто повторяющиеся приступы неблагоприятно действуют на здоровье, несут в себе потенциальную опасность получения вторичной травмы, приводят (при продолжительном некорригированном течении заболевания) к снижению когнитивных функ-

ций, что затрудняет социально-трудовую реабилитацию пациента [1, 2].

В основу статьи положены результаты выполненных в 2013—2016 гг. научно-исследовательских работ по разработке методов медицинской реабилитации пациентов с симптоматической эпилепсией.

Медицинская реабилитация осуществляется в отношении пациентов с симптоматической эпилепсией, обусловленной черепно-мозговой травмой (S06 — по МКБ-10), цереброваскулярной патологией (I60—I64), воспалительными заболеваниями ЦНС (G00—G09) (в восстановительном периоде процесса, а также в периоде последствий — до 2 лет), доброкачественными опухольями головного мозга (D32, D33) (после оперативного лечения), у пациентов, перенесших операции по поводу артериовенозных мальформаций головного мозга и артериальных мешотчатых аневризм (I72).

Проводится медицинская реабилитация после стабилизации жизненно важных функций организма пациентов (при снижении частоты эпилептических припадков до 2 и менее в месяц) в остром, раннем и позднем восстановительных периодах заболевания, а также для лечения последствий заболеваний.

На пациента заполняется программа медицинской реабилитации, в которой указывается комплексное применение лекарственных средств и методов реабилитации. Реализация этой программы контролируется и корректируется врачом-реабилитологом на протяжении всего курса и отражается в медицинской документации.

При проведении медицинской реабилитации используют технологии лечебной физкультуры (ЛФК), психотерапию, аппаратную физиотерапию, водолечение, лекарственные средства, диетотерапию.

**Проведение ЛФК** у пациентов с симптоматической эпилепсией позволяет решить следующие задачи: уравновесить процессы возбуждения и торможения в головном мозге, улучшить трофику мозговой ткани, укрепить системы организма и расширить его адаптивные возможности, обеспечить нормальный физиологический тонус мышц, предупредить изменения личности. Реабилитационный эффект тренировки возможен при соблюдении ряда принципов: систематичности, регулярности, длительности, дозирования нагрузок, индивидуализации.

При симптоматической эпилепсии ЛФК можно проводить в форме индивидуальной и групповой лечебной гимнастики (по показаниям). Длительность первых занятий не должна превышать 10 мин в день, затем постепенно увеличивается до 20—30 мин. Лечебную гимнастику необходимо проводить регулярно.

Реабилитационная тактика ЛФК при симптоматической эпилепсии разрабатывается с учетом следующих особенностей:

- в комплекс обязательно должны входить упражнения, охватывающие различные мышечные группы;
- в комплекс не рекомендуется включать упражнения на равновесие, скорость, быстроту перехода из одного положения в другое;
- упражнения усложняются постепенно, с учетом индивидуальных возможностей каждого пациента.

При выполнении упражнений важно обращать внимание пациента на следующие моменты:

- дышать нужно только носом, что позволяет избежать развития синдрома гипервентиляции легких, который приводит к усилению судорожной готовности;
- дыхание на выдохе не задерживать;
- растяжение и расслабление мышц лучше происходит на выдохе.

При отсутствии припадков с 10-го занятия включают занятия на тренажерах: беговой дорожке (ходьба) и велотренажере (темп спокойный, равномерный, без выраженного ускорения и замедления скорости движений). Если на фоне занятий отмечается учащение припадков, а также в первые 2 сут после приступа, занятия временно отменяются. Физическая реабилитация проводится на фоне противосудорожной терапии.

**Физиотерапевтическое лечение (физиотерапия)** способствует более быстрому восстановлению или компенсации нарушенных функций организма и осуществляется с учетом этиологического фактора, приведшего к симптоматической эпилепсии (черепно-мозговая травма, инфаркт мозга, нейроинфекции и др.). Физиотерапия противопоказана при частых и эпилептических приступах средней частоты, а при редких — ее проводят на фоне обязательной противосудорожной терапии. Физиотерапевтическое лечение назначают с целью снижения возбудительных процессов и активации тормозных процессов в головном

мозге, улучшения кровоснабжения и метаболизма мозговой ткани, дегидратации структур мозга, уменьшения воспалительных и спаечных процессов.

Электросон (импульсная электротерапия) осуществляется постоянным импульсным током (длительность 0,2—0,5 мс, сила до 10 мА, частота от 1 до 160 Гц) и используется в сочетании с электрофорезом. Электрофорез седативных и рассасывающих веществ (натрия оксидуриат, натрия бромид, калия йодид) методом электросна проводят с включением дополнительной постоянной составляющей тока: частота импульсов 5—10 Гц, продолжительность воздействия 30—60 мин. Курс — 15—20 процедур ежедневно. Повторный курс реабилитации проводят не ранее чем через 3 мес.

Хвойные ванны готовят путем добавления порошкообразного или жидкого хвойного экстракта. Температура воды индифферентная, 35—37°C, продолжительность — 10—15 мин. Курс лечения — 10—20 процедур ежедневно или через день.

Шалфейные ванны готовят растворяя в воде жидкий или сгущенный конденсат мускатного шалфея. Температура воды — 35—37°C, продолжительность — 8—15 мин. Курс лечения состоит из 12—15 процедур, проводимых 3—4 раза в неделю.

Для приготовления искусственной йодобромной ванны вместимостью 200 л в пресную воду необходимо добавить 2 кг морской или поваренной соли, 25 г KBr и 10 г NaI. Температура воды — 35—37°C, продолжительность — 10—15 мин. Курс лечения состоит из 10—15 процедур, которые проводят через день или 2 сут подряд с отдыхом на 3-и.

**Психотерапию** используют для воздействия не только на патологические проявления, но и на личность пациента с целью помочь ему приспособиться к повседневной жизни в условиях изменившегося состояния здоровья. Общие и специальные психотерапевтические мероприятия применяют для смягчения негативной аффективной напряженности и формирования позитивного мышления, что снижает судорожную готовность мозга.

Проведение рациональной психотерапии в форме индивидуальной беседы позволяет решить следующие задачи: установить доверительный контакт с пациентом, разъяснить необходимость всех видов лечебных процедур

и лекарственных назначений, изменить его представление о своей болезни, корректировать социальные установки, отношение к труду и окружающим. Во время психотерапевтической беседы нужно обсуждать вопросы поведения пациента в обществе, подчеркивать необходимость его участия в трудовой деятельности, рекомендовать, каким образом он может учиться или работать. В первых беседах с пациентом делается психотерапевтический акцент на информационно-конструктивном методе. При сборе анамнеза наряду с изучением особенностей проявлений болезни обращается внимание на восстановление гармоничной «внутренней картины» болезни и восполнение пробелов в сознании пациента о наступивших изменениях в состоянии здоровья. Это достигается путем проведения комплексного опроса, при котором учитываются основные закономерности эпилептического процесса, структура пароксизма, субъективные и объективные клинические проявления, топическая обусловленность вызываемых приступами нарушений. Подробное расспрашивание пациента о всех факторах и моментах, предшествовавших возникновению приступов и их повторению, снижает напряженность беседы и нейтрализует зафиксированный в памяти пациента начальный эмоционально-негативный компонент, неосознанно сопутствующий приступам. Рекомендуется применять методику «опережения», заключающуюся в том, что врач, составив себе предварительное мнение о пациенте в начале беседы (после изложения им основных жалоб), останавливает его и кратко сообщает о характерных проявлениях заболевания. Диалог при проведении рациональной психотерапии должен быть построен на конструктивном обсуждении состояния пациента, носить информационно-избыточный характер и заканчиваться краткой оптимистически заряженной формулировкой врача, относящейся к общему самочувствию пациента, его настроению.

Применение методики аутогенной тренировки в реабилитации пациентов с симптоматической эпилепсией позволяет решить следующие задачи: ингибировать пароксизмальные разряды или противодействовать тем системам, которые способствуют возникновению эпилептической активности путем создания в головном мозге «здоровой доминанты»

в момент концентрации внимания и волевого усилия; сформировать навыки волевого расслабления скелетной мускулатуры; скорректировать личностные нарушения путем рационализации болезненных переживаний; предупредить припадок или его вторичную генерализацию в тех случаях, когда он начинается с ауры; менять объем фармакотерапии, понижая суточную дозу лекарственных средств при сохранении или даже повышении общего терапевтического эффекта.

В основе аутогенной тренировки лежит комплекс из шести стандартных упражнений, состоящих из следующих формул:

- подготовительная фраза: «Я совершенно спокоен»;
- 1-е упражнение вызывает ощущение тяжести: «Моя правая (левая) рука (нога) тяжелая»; «Обе руки (ноги) тяжелые. Все тело стало тяжелым»;
- 2-е упражнение вызывает ощущение тепла: «Моя правая (левая) рука теплая». В дальнейшем 1-е и 2-е упражнения объединяют: «Руки и ноги тяжелые и теплые»;
- 3-е упражнение регулирует ритм сердечной деятельности: «Мое сердце бьется мощно и ровно»;
- 4-е упражнение направлено на регуляцию дыхания: «Мое дыхание спокойное, мне дышится спокойно»;
- 5-е упражнение влияет на деятельность органов брюшной полости: «Мое солнечное сплетение вызывает тепло»;
- 6-е упражнение оказывает влияние на соуды головы: «Мой лоб слегка прохладен».

Пациентам с симптоматической эпилепсией целесообразно использовать вариант аутогенной тренировки с акцентом не на мышечном расслаблении, а на развитии процесса самоконтроля, саморегуляции; большое значение при этом придается расширенным формулам спокойствия. Применение аутогенной тренировки рассчитано на курс до 20 дней ежедневных занятий.

Аутотренинг при эпилепсии имеет ряд особенностей. В меньшей степени прорабатываются упражнения на регуляцию сердечного ритма и дыхания (3-е и 4-е), акцент делается не на мышечном расслаблении (эти упражнения наиболее актуальны при моторных припадках без генерализации приступа), а на получении эффекта аутогенного погружения — второй фазы

аутогенной тренировки; фиксация на чувстве тяжести не проводится, тепловые ощущения в конечностях дополняются холодowymi в области лица и головы. В связи с этим рекомендовано не заниматься тренировкой отдельных упражнений, а давать пациентам подготовительную формулу и 4 упражнения классической методики полностью с 1-го сеанса (для сокращения сроков реабилитации).

Освоение всего объема используемых приемов можно подразделить на три этапа. На первом этапе наряду с формулами спокойствия ведущими являются упражнения, задающие ритм дыханию и частоте пульса. Дыханию придается легкий, поверхностный характер. На втором этапе отрабатываются упражнения, относящиеся к лицу и голове. Образцом многократного повторения формул могут служить следующие: «Голова светлая и ясная, лицо овеивает прохладный ветер. На непокрытую голову, за шиворот падают редкие снежинки». Если исходной является «поза кучера», пациенту предлагается представить себя на берегу прозрачного ручья: «Мысли текут прозрачно и холодно, как ключевая вода в ручье». Этой «ключевой водой, от которой стнут зубы», пациент «обтирает свое лицо, припадая к ней, делает несколько глотков». На третьем этапе пациентам предлагается вызвать у себя ряд конкретно-чувственных представлений, образов, преимущественно обонятельных (например, сладковатую горечь полыни в открытой степи, приторный аромат цветущего мака в поле, резкое благоухание белых ландышей в тени деревьев и т. д.). Индивидуальное проведение этих приемов должно варьировать у каждого лица. В состоянии отвлеченного покоя пациенты пребывают 15—20 мин. На выходе из него включается формула особой просветленности сознания, хорошего самочувствия, бодрости и ясности духа.

**Медикаментозная коррекция** осуществляется индивидуально, по показаниям (в зависимости от этиологического фактора); лекарственные средства выбираются согласно клиническим протоколам лечения пациентов с патологией нервной системы.

При выборе тактики медикаментозной коррекции симптоматической эпилепсии на этапе медицинской реабилитации необходимо соблюдать следующие основные принципы: индивидуальности (противосудорожное лекарственное средство подбирают индивидуально

для каждого пациента); монотерапии (коррекцию осуществляют только одним противосудорожным лекарственным средством — первой очереди выбора; при его неэффективности проводят монотерапию средством второй очереди выбора, а при его неэффективности — третьей очереди; только в случае отсутствия эффекта при монотерапии добавляют второе противосудорожное лекарственное средство); непрерывности (не допускают перерывов в приеме средства); длительности (продолжительность приема противосудорожного лекарственного средства должна составлять не менее 2—5 лет после последнего припадка; вопрос о длительности решается индивидуально, по показаниям).

**Организация школы пациента с симптоматической эпилепсией.** Школа пациента является одной из наиболее простых и удобных форм обучения пациентов, проходящих курс реабилитационных мероприятий в стационарных и амбулаторных условиях. В школу включают группы пациентов в раннем восстановительном периоде заболевания, проходящих курс реабилитационных мероприятий в условиях стационарного отделения реабилитации, а также пациентов, у которых уже сформировались стойкие последствия на органном или организменном уровне и возникла потенциальная либо реальная угроза инвалидности.

Задачи обучения в школе пациента:

- информирование пациентов о сути их болезни (причинах и механизмах развития, клинических проявлениях), современных принципах лечения и реабилитации;
- обучение навыкам правильной организации повседневной жизни, направленным на предупреждение (или уменьшение частоты) приступов, профилактику травматизма (во время эпилептического припадка);
- психологическая адаптация пациента к имеющемуся заболеванию, обучение психотерапевтическим методикам, позволяющим уменьшить частоту приступов, стресс и устранить нарушения настроения, обусловленные болезнью, нормализовать сон;
- ознакомление с принципами медикаментозного и немедикаментозного лечения и реабилитации, обучение навыкам самоконтроля и профилактики срыва состояния компенсации;
- формирование здорового (рационального) образа жизни;

- обучение и оказание консультативной помощи родственникам по вопросам амбулаторного ведения пациентов.

**Диетотерапия.** С особенностями организации правильного питания при симптоматической эпилепсии, направленного на уменьшение количества приступов, пациентов знакомят во время проведения образовательных программ в рамках школы пациента или во время рациональной психотерапии. Не рекомендуется употребление крепкого чая, кофе, алкоголя, газированных напитков, быстрых углеводов (хлеб и мучные продукты, сладости, картофель и т. д.). Ограничивается прием жидкости, острых (уксус, перец, хрен, чеснок, горчица и др.), соленых (сельдь, килька, соленья) блюд, продуктов с высоким содержанием азота (фасоль, горох, бобы), белка. Избыточное употребление омега-6 жирных кислот может увеличить частоту приступов, особенно при локализации очага в височной доле. При оценке факторов, провоцирующих приступы, учитывается, что индивидуальные аллергические реакции на те или иные продукты могут быть причиной аномальной электрической активности мозга (в ряде случаев аспартам, содержащийся в диетических напитках, пудингах, желе, йогурте, служит причиной развития приступов).

При симптоматической эпилепсии полезны продукты, обогащенные клетчаткой, которая улучшает перистальтику кишечника. Рекомендуется включать в рацион вареную свеклу и ее сок, натощак, а также чернослив. Мясные продукты (птица, белая рыба, говядина) являются источником аминокислоты таурина, подавляющей аномальную электрическую активность мозга. Их рекомендуется употреблять в отварном виде.

Необходимо соблюдать режим питания: промежутки между приемами пищи должны быть равномерными и составлять 3—4 ч; последний прием пищи — за 2—3 ч до сна.

Некоторые противосудорожные препараты снижают в крови уровень витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, никотиновой кислоты. В связи с этим пациентам с эпилепсией рекомендуется употреблять дрожжи, говяжью печень, ростки пшеницы, яичный желток, рис, морковь, орехи, зелень. Вероятность наступления приступа также возрастает при дефиците магния, который возникает в жару или после непривычной (повышенной) физической

нагрузки, что может спровоцировать припадок. К продуктам, богатым магнием, относятся орехи (кешью, фисташки, кедровые, миндаль), морская капуста, ячневая крупа, овсянка.

При резистентности симптоматической эпилепсии к терапии суточный рацион может быть изменен (после консультации с диетологом).

Таким образом, грамотное и комплексное формирование программы медицинской реабилитации пациентов с симптоматической эпилепсией позволит улучшить клинико-социальный исход заболевания, будет способствовать предупреждению развития инвалидности или снижению степени выраженности нарушений, ограничений жизнедеятельности при сформировавшейся инвалидности.

#### Контактная информация:

Чапко Игорь Яковлевич — к. м. н., зав. лабораторией медицинской экспертизы и реабилитации при неврологической патологии.  
Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации.  
Пос. Городище, 223027, Минский р-н., Минская обл.  
Сл. тел. +375 17 507-03-81.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. Я. Ч., А. Н. Ф.  
Сбор и обработка материала: И. Я. Ч., А. Н. Ф., В. Е. П.  
Статистическая обработка данных: И. Я. Ч., А. Н. Ф., В. Е. П.  
Написание текста: И. Я. Ч., А. Н. Ф., В. Е. П.  
Редактирование: И. Я. Ч., А. Н. Ф.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Dzyak L. A., Zenkov L. R., Kirichenko A. G. *Epilepsy. Kiev: Kniga-plyus; 2001. 168 s. (in Russian)*
2. Zenkov P. R. *Clinical Epileptology: a practical guide. Moscow: MIA; 2002. 416 s. (in Russian)*
3. Makarov A. Yu., red. *Clinical Neurology with the Basics of Medical and Social Assessment: a guide for doctors. St. Peterburg; 2006. 600 s. (in Russian)*
4. Korobov M. V., Pomnikov V. G., eds. *Handbook of Medical and Social Assessment and Rehabilitation. St. Peterburg: Gippokrat; 2010. 1032 s. (in Russian)*
5. Smychek V. B., Khulup G. Ya., Milkamanovich V. K. *Medico-Social Examination and Rehabilitation. Minsk: UNIPAK; 2005. 420 s. (in Russian)*
6. Smychek V. B. *The Modern Medical Concept of the Disease Consequences and «Components of Health». Minsk; 2008. 74 s. (in Russian)*
7. Smychek V. B. *Modern Aspects of Disability. Minsk: BGATU; 2012. 268 s. (in Russian)*

Поступила 10.01.18.





<sup>1</sup>А. Е. БАРАНОВСКИЙ, <sup>2</sup>В. В. ПОНОМАРЕВ, <sup>1</sup>А. С. ГОНЧАРИК, <sup>1</sup>Е. В. ШКЕЛЬ, <sup>1</sup>О. В. КРЮКОВА

## ПЕРВОЕ УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНОМАЛИИ КИММЕРЛЕ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

<sup>1</sup>5-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Представлен разбор клинического случая патологии позвоночных артерий у пациентки с двусторонней аномалией Киммерле, которая проявлялась стойким вестибулярно-стволовым синдромом, редкими синкопальными состояниями, повторными транзиторными ишемическими атаками в бассейне передней спинномозговой артерии верхнешейного отдела спинного мозга, пирамидной недостаточностью. Эффект от длительного консервативного лечения отсутствовал. Впервые в Республике Беларусь проведена декомпрессия обеих позвоночных артерий на уровне атланта, при этом достигнут хороший клинический эффект в послеоперационном периоде. Представлен литературный обзор, посвященный этиопатогенезу, клинике, диагностике и выбору современной тактики лечения этой патологии.*

**Ключевые слова:** аномалия Киммерле, декомпрессия позвоночных артерий.

*The clinical case of the vertebral arteries pathology in a patient with bilateral Kimmerle anomaly with stable vestibular syndrome, rare syncope states, transient ischemic attacks in the anterior spinal artery, and pyramid insufficiency is presented. The prolonged conservative treatment has been inefficient. The vertebral arteries decompression at the level of the atlas performed in the Republic of Belarus for the first time has resulted in a good clinical postoperative outcome. A literature review of etiopathogenesis, clinical features, diagnosis, and choice of the adequate tactics for the pathology is given.*

**Key words:** Kimmerle anomaly, decompression of vertebral arteries.

HEALTHCARE. 2018; 7: 49—54.

SUCCESSFUL SURGICAL MANAGEMENT OF KIMMERLE ANOMALY IN THE REPUBLIC OF BELARUS

A. E. Baranovsky, V. V. Ponomarev, A. S. Goncharik, E. V. Shkel, O. V. Kryukova

Аномалия Киммерле (АК) анатомически характеризуется изменениями в области задней дуги атланта, оссификацией кривой атлантозатылочной связки, проходящей над бороздой позвоночной артерии (ПА) в теле позвонка С<sub>1</sub>. При этом образуется костная перемычка, превращающая борозду в сводчатое отверстие, через которое проходит одноименная артерия. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра эта патология шифруется как «M47.0+ — синдром сдавления передней спинальной или позвоночной артерии (G99.2\*)». В настоящее время большинство исследователей относят АК к одному из вариантов аномалий краниовертебральной области (КВО). Истинная частота АК неизвестна, так как в большинстве случаев она клинически не проявляется либо маскируется под другие заболевания.

В 1923 г. Н. Науек описал костную дужку, простирающуюся от заднего края суставного отростка атланта к задней границе его дуги, в результате чего сформировался аномальный ко-

стный канал [цит. по 1, 2]. А. Kimmerle первым обратил внимание на то, что это изменение может приводить к нарушению мозгового кровообращения [цит. по 1]. Позднее E. Saure, Brocher, H. Krayenbuhl и M. G. Yasargil [цит. по 3, 4] при изучении рентгенограмм шейного отдела позвоночника обнаружили эту патологию у пациентов с сосудистыми нарушениями в вертебробазиллярном бассейне артерий (ВББА). С этого времени данную аномалию атланта начали обозначать в литературе эпонимическим термином «аномалия Киммерле».

В научной литературе традиционно выделяют два анатомических варианта АК. При первом варианте отмечается наличие костной дужки, соединяющей суставной отросток атланта с его задней дугой. Во втором варианте костная дужка соединяет суставной отросток атланта и его поперечный отросток. Эта патология может иметь односторонний характер или наблюдаться с обеих сторон первого шейного позвонка. Кроме того, АК может быть полной,

когда аномальная костная дужка имеет вид полукольца, и неполной (прерывистой) — дужка представляет собой дугообразный вырост. По данным А. А. Луцка, Н. Kratenbuhl, M. G. Yasargil [цит. по 2, 10], задний мостик атланта над ПА встречается только в 10,0—15,5% случаев. Латеральный мостик на спондилограммах или при спиральной компьютерной томографии (СКТ) встречается намного реже, вследствие чего о нем имеются лишь единичные сообщения. При выявлении АК следует учитывать, что такая форма аномалии встречается у 30% здоровых людей [7]. При этом у пациентов с клиникой дисфункции в ВББА (кохлеовестибулярные нарушения, атаксия, зрительные нарушения и др.) или с миофасциальными болями в шейно-затылочной области АК обнаруживается только в 7,6% случаев [2, 4].

Патогенез недостаточности острых и хронических форм нарушений кровообращения в ВББА при наличии АК представляется многофакторным [4]. При этом считается, что в основе развития клинических симптомов, обусловленных этой костной аномалией, лежит несоответствие нервных элементов спинного мозга и позвоночных тканей. К ним относятся окципитализация атланта либо остатки прототланта с прогрессивным ростом, постепенным обызвествлением атлантозатылочной мембраны при микроповреждениях или микрокровоизлияниях, полученных во время травм КВО [9]. Следует учитывать, что микротравмы могут быть вызваны во время скручивания ПА на боковой массе атланта в присутствии *ponticulus posticus* [16—19]. По другому мнению, эта патология, рассматривается как врожденный порок развития [2, 7]. Так или иначе, но в результате костно-связочных изменений в КВО ПА проходит не в борозде дуги атланта, как это должно быть в норме, а в отверстии, образованном с одной стороны бороздой, а с другой — оссифицированной атлантоокципитальной связкой, формирующей своеобразный костный мостик. Он ограничивает свободный ход ПА и затылочного нерва при движении головой, особенно при ее поворотах или наклонах. Однако к настоящему времени не установлено прямой корреляции между наличием АК и ее клиническими симптомами. Общепринятым в специальной литературе считается мнение, что АК приобретает клиническую значимость в связи с присоединением иных этиологических факто-

ров со стороны других анатомических образований КВО.

А. А. Луцки и соавт. [7] придают первостепенное значение рубцовому перерождению стенки артерии и периартериальной клетчатки вследствие длительной травматизации ПА в области АК, приводящей к повреждению интимы, раннему формированию атеросклеротических бляшек, суживающих просвет сосуда, и/или формированию ее диссекции [2, 4, 9, 12]. В результате резкие движения головой могут спровоцировать процесс дестабилизации гемодинамики ПА и нарушение кровообращения дистальных отделов ВББА [7, 11, 13]. Таким образом, патогенез нарушений гемодинамики в ВББА при АК этиологически обусловлен развитием сложного компрессионно-стенозирующего и/или ирритативного эффекта, вследствие чего наблюдается снижение объемного кровотока как по ПА, так и по передней спинальной артерии.

Клинические проявления АК многообразны, так как варьируют от длительного бессимптомного течения до формирования выраженного неврологического дефицита. При АК в патологический процесс может вовлекаться одна либо обе ПА и периартериальные сплетения, которые формируют основное патогенетическое ядро заболевания. Начальные проявления АК характеризуются многообразием неспецифической неврологической симптоматики, которая включает эпизоды системного и/или несистемного головокружения, вегетативную дисфункцию, головные боли, преходящие нарушения зрения, боли в шее, что создает трудности в определении основного этиологического фактора. Эти пациенты длительное время наблюдаются с различными диагнозами, такими как мигрень, цефалгия, головная боль напряжения, вегетососудистая дистония и т. д., у разных специалистов, получают разнородное обследование и лечение. Такая ситуация мешает формировать необходимую статистическую базу.

В развернутой стадии, развивающейся только в 20% от всех случаев АК, в клинической картине заболевания преобладают симптомы ишемии структур ВББА в форме начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения и/или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [5, 9, 13, 15].

Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения в ВББА проявляются

в виде эпизодов головокружений, нарушений слуха, шума, звона в ушах, головной боли в области затылка, ощущений «точек или песка» перед глазами, иногда цветных фотопсий. В межприступный период пациенты жалуются на пелену перед глазами, давление в наружном слуховом проходе, шум, гиперакузию, утомляемость, нарушение сна. Очаговая неврологическая симптоматика при этом отсутствует. Тем не менее в диагностике АК в этих случаях следует учитывать появление каждого из симптомов в зависимости от положения головы в различных плоскостях.

ТИА в ВББА характеризуются более выраженными неврологическими симптомами: приступообразно возникающие несистемные головокружения, часто с тошнотой, рвотой (при сгибании/разгибании шеи и поворотах головы); нарушения слуха (шум, звон в ушах); головные боли (преимущественно в затылочной области); зрительные нарушения (затуманивание зрения, фотопсия, дефекты полей зрения); патологические пирамидные знаки; нарушение чувствительности; мозжечковые и бульбарные симптомы; моно-, пара- или тетрапарезы; внезапные падения без потери сознания (*drop attacks*) [14]; внезапные падения с потерей сознания (синдром Унтерхарншейдта). Все симптомы ТИА сохраняются не более 24 ч [6, 12]. Наиболее серьезным осложнением АК является ишемический инсульт в системе ВББА, при котором формируются небольшие очаги размягчения в области мозжечка и/или продолговатого мозга, что клинически выражается стойким неврологическим дефицитом в виде общемозговых и очаговых неврологических симптомов, поражением срединно-стволовых и мозжечковых структур, которые сохраняются у пациентов более 24 ч [4].

Диагностика АК в настоящее время обычно осуществляется с помощью методов структурной нейровизуализации, среди которых предпочтение отдается СКТ головы и верхней шейной отдела. Важное диагностическое значение имеет проведение ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) обязательно с функциональными пробами.

К сожалению, методы консервативной терапии при АК эффективны только в половине случаев [4, 10], поэтому поиск эффективных хирургических методов лечения пациентов с АК является актуальной задачей современной

ангионеврологии. К настоящему времени в крупных нейрохирургических центрах России накоплен большой опыт диагностики и хирургического лечения АК.

А. К. Чертков и соавт. обследовали 32 пациентов с АК, из них прооперированы 17 человек в возрасте от 18 до 47 лет, имеющих различную выраженность клинических проявлений синдрома ПА и соответственно разные варианты и степени ее компрессии [13]. За период исследования осмотрены 257 пациентов с клинической картиной недостаточности в ВББА различной этиологии. По данным авторов, пациенты с АК жаловались на головокружение (98%), головную боль (80%), нарушение зрения (75%), пошатывание при ходьбе (73,5%). При неврологическом осмотре диагностировали статическую и динамическую мозжечковые атаксии (98%), оптико-вестибулярные расстройства (87%), дизэнцефальные (70%) и стволовые (78%) синдромы, синкопальные состояния, внезапные падения без потери сознания (60%). Верификацию гемодинамических нарушений в ВББА проводили с применением доплерографии, нейрофизиологического исследования (зрительные, слуховые вызванные потенциалы), рентгенографии, СКТ с 3D-реконструкцией и МРТ. Послеоперационное наблюдение за пациентами осуществляли в течение года. При контрольном клиническом обследовании в 90% случаев регрессировала общемозговая симптоматика, в 87% — головокружение и пошатывание, у всех пациентов — синкопальные состояния. При проведении УЗДГ авторы в 95% случаев регистрировали нормализацию показателей кровотока во всех четырех сегментах ПА без изменения гемодинамических показателей при функциональных пробах. Все прооперированные были трудоспособны и могли работать по своей специальности. У 15 пациентов контрольной группы, отказавшихся от операции, существенных изменений в клиническом состоянии при контрольном обследовании не наблюдали, результаты УЗДГ у них были прежние. Три пациента контрольной группы за время наблюдения утратили прежнюю специальность.

А. А. Луцик и соавт. приводят информацию об изучении отдаленных результатов оперативного лечения 49 пациентов, прооперированных в 1985—2013 гг. по поводу аномалий КВО, у которых были убедительные клинико-инструментальные признаки вертебробазиллярной

недостаточности и которые ответили на вопросы анкеты [8]. Для декомпрессии мозга и ПА использовали разработанный авторами трансфарингеальный оперативный доступ. У 11 пациентов с АК резецировали аномальные костные мостики на дуге атланта и выполнили артериолиз ПА. В результате отмечено улучшение у 84,2% прооперированных пациентов. Отличный и хороший результаты выявлены у 12 (75%) пациентов с нестабильными и у 6 (27,3%) со стабильными аномалиями ( $p < 0,01$ ), при этом у всех получены хорошие и отличные результаты лечения.

Несмотря на уже накопленный опыт применения хирургических подходов к лечению АК в Европе и России, в Республике Беларусь подобные операции ранее не проводились. В связи с этим нам показалось интересным поделиться опытом собственного наблюдения пациентки с успешным результатом хирургического лечения АК.

Пациентка Г. С., 1974 г. р., поступила в нейрохирургическое отделение 5-й городской клинической больницы Минска (5-я ГКБ) 17.01.2018. При поступлении пациентка жаловалась на головокружение, усиливающееся при наклоне головы, «дурноту», шум в ушах, неустойчивость при ходьбе, ухудшение зрения, головную боль в затылочной области. Больна с 2016 г., когда без видимой причины впервые во время сна проснулась от «толчка» в области шеи и затылка, поняла «что не чувствует тело», длительное время находилась в «оцепенении» без возможности двигать конечностями с сохранением подвижности глаз. Постепенно в течение часа чувствительность и двигательные функции начали восстанавливаться в виде парестезий и движения пальцами ног. После этого случая пациентку начали периодически беспокоить несистемное головокружение, шум в ушах при наклоне головы и ухудшение зрения обоих глаз. Обратилась к неврологу в районную поликлинику, который назначил традиционное консервативное лечение остеохондроза шейного отдела. Пациентка отметила, что после назначенного лечения улучшения не наступило. Со временем симптоматика прогрессировала, присоединилось снижение слуха с двух сторон, в большей степени справа. В августе-сентябре 2017 г. у нее были еще два приступа внезапного падения после запрокидывания головы с кратковременной потерей сознания и от-

сутствием возможности самостоятельно подняться из-за выраженной слабости в конечностях. После очередного обращения к неврологу направлена в неврологический стационар, где ей выполнили СКТ головного мозга и впервые поставили диагноз АК. В связи с отсутствием эффекта от длительного консервативного лечения пациентка направлена в нейрохирургическое отделение 5-й ГКБ для определения тактики возможного хирургического лечения. Из ранее перенесенных заболеваний отмечала только простудные.

Объективно при поступлении общее состояние пациентки было удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые без изменений. Костно-мышечная система без отклонений. Пульс 74 уд./мин, АД 110/70 мм рт. ст. Стул и диурез в норме. Неврологический статус: в сознании, ориентирована, адекватна. Зрачки D=S, оба зрачка реагируют на свет. Движения глазных яблок совершались в полном объеме, спонтанный нистагм отсутствовал. Снижение слуха слева. Лицо симметрично. Язык располагался по средней линии. Глотание и речь сохранены. Положение плечей симметрично. Парезов, параличей конечностей не отмечалось. Наблюдалось оживление сухожильных и периостальных рефлексов (D>S), ослабление подошвенного рефлекса слева. Тонус в правых конечностях дистоничный. Пациентка в позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняла удовлетворительно. Чувствительных нарушений не выявлено. Патологические рефлексы, менингеальные знаки отрицательные.

Результаты исследований: общеклинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови — без изменений. Обследована врачом-офтальмологом: острота зрения OD/OS 0,5/0,5 с коррекцией 1,75 D / -1,0 D = 0,7/0,8. Глазное дно: диски зрительных нервов бледно-розовые, контуры четкие, артерии уплотнены, вены незначительно расширены. Зрачки OD=OS, реакция на свет живая, глазодвигательных нарушений нет. Заключение: миопия слабой степени, ангиопатия сетчатки. При проведении СКТ головного мозга выявлена двусторонняя АК с полной костной дужкой справа и неполной слева. Выполнены МРТ головного мозга; МРТ лицевого черепа; МРТ-программа ранней диагностики инсультов — от новообразования, диффузные изменения головного мозга не выявлены. Электроэнцефалография — без патологических

изменений. УЗИ брахиоцефальных артерий: кровотоки по исследуемым артериям в горизонтальном и вертикальном положении не нарушены (41 см/с, D=S). При повороте головы вправо скорость кровотока в правой ПА уменьшалась до 21 см/с; при наклоне головы вниз кровотоки в правой ПА не визуализировались. При поворотах головы влево кровотоки в левой ПА не менялись.

На основании анамнеза, клинико-неврологического осмотра, результатов СКТ и УЗИ брахиоцефальных артерий выставлен диагноз: «Двусторонняя аномалия Киммерле со стойким вестибулярно-стволовым синдромом, редкими синкопальными состояниями, повторными ТИА в бассейне передней спинномозговой артерии верхнешейного отдела спинного мозга, пирамидной недостаточностью справа». С учетом возможности компрессии позвоночных артерий на уровне атланта и высокой вероятности развития инфаркта в ВББА принято решение о проведении оперативного вмешательства — хирургической декомпрессии.

Операция проведена 25.01.2018. Выполнен разрез мягких тканей по средней линии от II шейного позвонка до затылочного бугра. Скелетированы I и II шейные позвонки по задней поверхности и чешуя затылочной кости. Проведена резекция задней дуги I шейного позвонка до уровня прохождения ПА в аномальном канале Киммерле с обеих сторон, а также декомпрессия ПА с обеих сторон путем резекции аномального канала над обеими ПА. При этом выявлены периаартериальные рубцовые изменения с двух сторон. Пульсация артерий удовлетворительная. Гемостаз при АД — 110/70 мм рт. ст. Послойное наложение швов на рану.

В послеоперационный период наблюдалась положительная динамика. За время нахождения в стационаре в течение 2 нед пациентка отметила улучшение слуха слева, справа он остался сниженным; появилась уверенность при ходьбе и исчезло головокружение. СКТ головного мозга по программам: КТ костей и суставов, КТ-ангиография, MPR, MIR, MinIP, SSD, криволинейная реконструкция, объемное восстановление с цветным картированием — задняя дужка позвонка C<sub>1</sub> резецирована (по поводу АК). В месте оперативного вмешательства окружающие ткани с участками пропитывания крови, единичные пузырьки свободного воздуха в мягких тканях шеи. Заключение: состояние после

оперативного вмешательства; нормальная КТ-картина головного мозга. Отмечена положительная динамика при проведении УЗИ брахиоцефальных артерий: при повороте головы вправо кровотоки в правой ПА уменьшаются с 37 до 27 см/с, при наклоне головы скорость кровотока в правой ПА 30 см/с.

Анализ представленного наблюдения позволяет констатировать, что у молодой женщины без явных провоцирующих факторов в течение 2 лет развились выраженные неврологические нарушения, которые были обусловлены полной справа и неполной слева АК. Наличие повторяющихся ТИА в ВББА и бассейне передней спинальной артерии, синкопальные состояния являлись предвестниками мозгового и/или спинального инсульта. Пациентка получала консервативное лечение без положительного эффекта. После проведенного оперативного лечения у нее отмечены улучшение самочувствия и клинической симптоматики, подтвержденной инструментальными методами исследования. Анализ данного случая позволяет рекомендовать проведение оперативного лечения у части пациентов с АК.

В заключение хотелось предостеречь врачей-неврологов о гипердиагностике АК. Далеко не всегда жалобы пациентов на системное и несистемное головокружение, синкопальные состояния либо липотимии, стойкие боли в шейно-затылочной области являются следствием наличия АК, которую можно обнаружить при дополнительных исследованиях. Не следует забывать о доброкачественном позиционном головокружении (купулолитиазе) как самой частой причине головокружения у лиц пожилого и старческого возраста или вестибулярном нейроните, который преобладает у молодых. Выявление причинно-следственной связи между АК и ее неврологическими проявлениями должно базироваться на результатах комплексного клинического и инструментального обследования, а выбор консервативного либо оперативного метода ее лечения должен быть максимально взвешенным.

**Контактная информация:**

Барановский Александр Евгеньевич — к. м. н., зав. нейрохирургическим отделением.

УЗ «5-я городская клиническая больница».

Ул. Филатова, 9, 220026, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 296-46-16.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: В. В. П., А. Е. Б.

Сбор и обработка материала: А. С. Г., Е. В. Ш., О. В. К.  
 Статистическая обработка данных: Е. В. Ш.  
 Написание текста: В. В. П., А. Е. Б., Е. В. Ш.  
 Редактирование текста: В. В. П., А. Е. Б.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## REFERENCES

1. Antonov I. P., Gitkina L. S. *Vertebrobasilar Strokes*. Minsk; 1977. (in Russian)
2. Barsukov S. F., Antonov G. I. *Kimmerle's anomaly and cerebral stroke*. *Voen.-med. zhurn.* 1992; 10: 32—6. (in Russian)
3. Barsukov S. F., Grishin G. P. *The state of vertebrobasilar circulation of the brain in the presence of an anomaly Kimmerle*. *Voen.-med. zhurn.* 1991; 6: 42—5. (in Russian)
4. Vereshchagin N. V. *Pathology of the Vertebrobasilar System and Cerebral Circulation Disorders*. Moscow, 1980. (in Russian)
5. Komyakhov A. V., Klochaeva E. G. *Characteristics and treatment of cephalgia in patients with Kimmerle anomaly*. *Chelovek i ego zdorovie*. 2011; 3: 70—6. (in Russian)
6. Lakchepiani A. N., Kudryakova-Akhvlediani L. S. *Discirculatory disorders in the vertebrobasilar system in the presence of the Kimmerle anomaly*. *Zhurn. nevropatol. i psikiatrii*. 1990; 1: 23—6. (in Russian)
7. Lutsik A. A., Ratkin I. K., Nikitin M. N. *Craniovertebral Injury and Disease*. Novosibirsk; 1988. (in Russian)
8. Lutsik A. A., Peganov A. I., Kazantsev V. V., Ratkin I. K. *Vertebrobasilar insufficiency due to bone abnormalities of the craniovertebral junction*. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2016; 13(4): 49—55. (in Russian)
9. Marchenko I. Z., Gulyaev A., Krasnikov Yu. A., Fedorov I. G. *Craniovertebral Area: Diagnosis of Pathology*. Vladivostok; 1999. (in Russian)
10. Nikiforova A. S., *i dr.*, eds. *Neurological Complications of Spine Osteochondrosis*. Moscow; 2015: 267 s. (in Russian)
11. Popelyansky A. Ya. *Neurological manifestation of the fixation of vascular stems in the anomalous sulcus of the posterior arch of the atlas (Kimmerle anomaly)*. *Zhurn. nevrolog. i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 1981; 81(7): 9—12. (in Russian)
12. Janloza P., ed. *Surgical Anatomy of the Head and Neck*. Moscow; 2014. (in Russian)
13. Chortkov A. K., Klimov M. E., Nesterova M. V. *To the surgical treatment of patients with vertebrobasilar insufficiency with Kimmerle anomaly*. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2005; 1: 69—73. (in Russian)
14. Finale E., Martinetti M., La Rocca F., et al. *Kimmerle anomaly and drop attacks in adolescent*. *Am. J. Med. Case Rep.* 2015; 3(8): 255—6.
15. Koutsourakia E., Avdelidia E., Michmizosa D., et al. *Kimmerles anomaly as a possible causative factor of chronic tension-type headaches and neurosensory hearing loss*. *Int. J. Neurosci.* 2010; 120(3): 236—9.
16. Elgafy H., Pompo F., Vela R., Elsamaloty H. M. *Ipsilateral arcuate foramen and highriding vertebral artery: implication on C1-C2 instrumentation*. *Spine J.* 2014; 14(7): 1351—5.
17. Ahmad F. U., Wang M. Y. *Lateral mass of C1 fixation and ponticulus posticus*. *World Neurosurg.* 2014; 82(1-2): e145—6.
18. Gebauer M., Barvencik F., Briem D., et al. *Evaluation of anatomic landmarks and safe zones for screw placement in the atlas via the posterior arch*. *Eur. Spine J.* 2010; 19(1): 85—90.
19. Lamberty B. H. G., Zivanovic S. *The retro-articular vertebral artery ring of the atlas and its significance*. *Acta Anat.* 1973; 85(1): 113—22.

Поступила 22.01.18.

<sup>1</sup>М. Ю. РЕВТОВИЧ, <sup>1</sup>А. И. ШМАК, <sup>2</sup>О. В. КРАСЬКО

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА pT4a-bN0-3M0

<sup>1</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь,<sup>2</sup>Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**Цель исследования.** Оценить возможность снижения частоты и риска развития перитонеальной диссеминации у радикально оперированных по поводу рака желудка (РЖ) пациентов путем применения интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии (ИИТХТ).

**Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 123 пациентов с резектабельным РЖ IIB—IIIC стадий (III—IV тип по Borrmann), у 68 из них использовали разработанный в клинике способ проведения ИИТХТ.

**Результаты.** Комбинация радикальной операции и ИИТХТ позволила снизить частоту перитонеальной диссеминации на 47,3% ( $p < 0,001$ ) и ее 3-летнюю кумулятивную инцидентность с  $67,60 \pm 0,50$  до  $22,10 \pm 0,30\%$  ( $p < 0,001$ ). Целесообразность использования ИИТХТ у пациентов с резектабельным РЖ подтверждается результатами многомерного анализа конкурирующих рисков (модель Файна — Грея), свидетельствующими об увеличении риска формирования перитонеального канцероматоза при отсутствии ИИТХТ (ОР 5,0; 95% ДИ (2,8—8,8);  $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** рак желудка, интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия, канцероматоз, кумулятивная инцидентность.

**Objective.** To evaluate the possibility of reducing the frequency and risk of peritoneal dissemination developing in radically operated gastric cancer patients by using intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

**Materials and methods.** The paper evaluates the results of the randomized study of treating 123 patients for IIB-IIIC stage resectable gastric cancer (Borrmann type III—IV), with 68 of them undergoing HIPEC based on the technique adopted in the clinic.

**Results.** Combination of radical surgery and HIPEC allowed to reduce the frequency of peritoneal dissemination by 47.3% ( $p < 0.001$ ) and its 3-year cumulative incidence from  $67.60\% \pm 0.50\%$  to  $22.10\% \pm 0.30\%$  ( $p < 0.001$ ). The expediency of using HIPEC in patients with resectable gastric cancer has been confirmed by the results of a multivariate analysis of the competing risks (the Fine—Gray regression model), indicating an increased risk of the peritoneal carcinomatosis formation in the absence of HIPEC (RR 5.0; 95% CI (2.8—8.8);  $p < 0.001$ ).

**Key words:** gastric cancer, intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy, canceromatosis, cumulative incidence.

HEALTHCARE. 2018; 7: 55—60.

EFFECTIVENESS OF HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN RESECTABLE GASTRIC CANCER pT4a-bN0-3M0

M. Yu. Reutovich, A. I. Shmak, O. V. Krasko

Перитонеальный канцероматоз (ПК) является наиболее частым вариантом прогрессирующего рака желудка (РЖ), даже при радикальном лечении [1]. Анализ применения различных вариантов адъювантного лечения РЖ показал, что они не влияют на частоту формирования канцероматоза [2, 3]. Одним из возможных путей профилактики ПК является проведение интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии (ИИТХТ). На сегодняшний день в мире накоплен большой опыт применения ИИТХТ, в том числе у пациентов с резектабельным РЖ. Тем не менее полученные результаты, по оценкам различных исследователей, противоречивы в плане влияния как на показатели выживаемости [1, 4, 5], так и на частоту форми-

рования ПК [6, 7]. Так, F. Cocolini и соавт. [7] по результатам проведенного мета-анализа не приводят данных о влиянии ИИТХТ на частоту канцероматоза, однако частота лимфогематогенных метастазов у радикально оперированных пациентов была ниже при использовании ИИТХТ в сравнении с хирургическим контролем, в то же время количество случаев прогрессирования РЖ с развитием метастазов в отдаленных лимфоузлах не различалось в группах сравнения. Напротив, по данным мета-анализа J.-Y. Huang и соавт. [6], применение ИИТХТ не влияло на частоту перитонеальной диссеминации и частоту случаев прогрессирования РЖ с развитием метастазов в отдаленных лимфоузлах, но при этом было отмечено снижение

на 73% частоты развития метастазов в печени ( $p < 0,001$ ). Поэтому с целью оценки возможности снижения у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов частоты и риска развития перитонеальной диссеминации путем применения ИИТХТ в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова с 2008 по 2015 г. было проведено проспективное рандомизированное исследование.

### Материал и методы

Материалом для оценки отдаленных результатов явились данные 123 пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ IIB—IIIC стадий (III—IV тип по Vormann) в возрасте от 24 до 73 лет (78 мужчин, 45 женщин). Радикальное хирургическое лечение включало операцию в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2. В процессе рандомизации пациенты в случайном порядке были распределены в основную и контрольную группы. В основной группе — 68 пациентов (44 мужчины, 24 женщины), средний возраст  $56 \pm 8$  лет; в контрольной — 55 пациентов (34 мужчины, 21 женщина), средний возраст  $56 \pm 9$  лет (табл. 1). Для лечения пациентов основной группы после завершения формирования анастомозов и ушивания лапаротомной раны использовали разработанный ранее способ проведения ИИТХТ с помощью аппарата ThermoChem HT-1000: цисплатин —  $50 \text{ мг/м}^2$ , доксорубин  $50 \text{ мг/м}^2$ ; продолжительность перфузии 1 ч; температура перитонеального перфузата —  $42 \text{ }^\circ\text{C}$  [8].

В качестве критериев оценки отдаленных результатов были приняты общая (ОВ) и кан-

цер-специфическая (КСВ) выживаемость. В первом случае в качестве события при расчете учитывали факт смерти от любой причины в течение всего периода наблюдения; во втором — от причины, связанной с РЖ. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана — Мейера, стандартную ошибку (SE) выживаемости рассчитывали по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, и как «цензурированное» при отсутствии информации о событии. Сравнительный анализ выживаемости осуществляли по тесту log-rank.

В группах сравнения изучена кумулятивная инцидентность (КИ) следующих событий: прогрессирования РЖ (показатель, характеризующий накопление случаев прогрессирования РЖ в динамике наблюдения) с формированием перитонеальной диссеминации, отдаленных лимфогематогенных метастазов, а также КИ летальных исходов от осложнений лечения и летальных исходов, не связанных с основным заболеванием. При оценке различных событий использовали анализ конкурирующих рисков [9]. Сравнение КИ для двух групп осуществляли с помощью критерия Грея [10]. Для многофакторного анализа использовали модель Файна — Грея [11], а для выбора наиболее значимых факторов по каждому исходу и во избежание переобучения модели — метод пошагового исключения на базе критерия BIC [12]. Статистический анализ данных выполняли с применением статистического пакета RV 3.1.1 (GPL-лицензия) с дополнительным подключением модулей survival [13] и cmprsk [14].

Таблица 1

### Характеристика пациентов

Категория pTNM	Основная группа (n=68)	Контрольная группа (n=55)	p
pT:			0,462
pT4a	55 (80,9%)	48 (87,3%)	
pT4b	13 (19,1%)	7 (12,7%)	
pN:			0,756
pN0	23 (33,8%)	14 (25,5%)	
pN1	8 (11,8%)	6 (10,9%)	
pN2	15 (22,1%)	14 (25,5%)	
pN3	22 (32,4%)	21 (38,2%)	
G:			0,143
GI	6 (8,8%)	4 (7,3%)	
GII	17 (25,0%)	9 (16,4%)	
GIII	39 (57,4%)	29 (52,7%)	
GIV	6 (8,8%)	13 (23,6%)	
Площадь инвазии серозной оболочки, $\text{см}^2$	24,5 [4; 168]	25 [2; 144]	0,219



### Результаты и обсуждение

Медиана наблюдения составила 41 мес. Признаки прогрессирования заболевания с развитием перитонеальной диссеминации отмечались у 55 пациентов (медиана 12 мес), с формированием отдаленных лимфогематогенных метастазов — у 23 (медиана 12,7 мес). Использование ИИТХТ повлияло на структуру прогрессирования РЖ: при проведении комплексного лечения уменьшилось количество случаев прогрессирования РЖ, как общее — с 76,4 до 52,9% ( $p=0,009$ ), так и с формированием канцероматоза — с 70,9 (39 из 55 пациентов) до 23,5% (16 из 68 пациентов),  $p<0,001$  (табл. 2).

Анализ показателей выживаемости не выявил различий между показателями ОВ в основной и контрольной группах ( $54,0\pm 6,0$  и  $38,0\pm 7,0\%$  соответственно,  $p=0,180$ ), в то же время улучшились показатели КСВ у лиц, проходивших комп-

лексное лечение:  $59,0\pm 6,0\%$  против  $40,0\pm 7,0\%$  у пациентов в группе контроля ( $p=0,087$ ).

Для более детальной оценки влияния использованных способов противоопухолевого лечения на его отдаленные результаты изучена КИ различных вариантов прогрессирования РЖ, а также летальных исходов от осложнений лечения и по причинам, не связанным с основным заболеванием [15]. Установлено, что при проведении комплексного лечения, снижается КИ: 1) летальных исходов, связанных с прогрессированием РЖ, при сопоставимой КИ летальных исходов от сопутствующей патологии ( $p=0,909$ ) и статистически незначимом увеличении КИ летальных исходов, обусловленных осложнениями лечения ( $p=0,202$ ) (табл. 3); 2) перитонеальной диссеминации при одновременном увеличении КИ формирования отдаленных лимфогематогенных метастазов (табл. 4).

Таблица 2

#### Частота и структура прогрессирования заболевания у пациентов в основной и контрольной группе

Характер прогрессирования РЖ	Группа	Всего пациентов, n (%)	p*	Степень распространенности опухолевого процесса pT4a-b			p**
				N0	N1-2	N3	
Диссеминация опухоли по брюшине	Основная	16 (23,5)	<0,001	2 (8,7)	5 (21,7)	9 (40,9)	0,042
	Контрольная	39 (70,9)		7 (50,0)	14 (70,0)	18 (85,7)	0,080
Прогрессирование, включая перитонеальную диссеминацию	Основная	36 (52,9)	0,009	4 (17,4)	14 (60,9)	18 (81,8)	<0,001
	Контрольная	42 (76,4)		7 (50,0)	15 (75,0)	20 (95,2)	0,007

\* Сравнение пациентов в пределах группы.

\*\* Сравнение основной и контрольной групп.

Таблица 3

#### 1- и 3-летняя КИ (%) летальных исходов после радикального хирургического лечения РЖ в сравниваемых группах

Причина смерти	1-летняя КИ		3-летняя КИ		p
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	
Прогрессирование РЖ*	$8,82\pm 0,12$	$12,73\pm 0,21$	$37,50\pm 0,40$	$57,00\pm 0,50$	0,068
Осложнения лечения	$2,94\pm 0,04$	0	$2,94\pm 0,04$	0	0,202
Сопутствующая патология	$4,41\pm 0,06$	$3,64\pm 0,06$	$5,88\pm 0,08$	$5,45\pm 0,10$	0,909

\* Событием считали все случаи прогрессирования РЖ, включая формирование перитонеальной диссеминации и отдаленных лимфогематогенных метастазов.

Таблица 4

#### 1- и 3-летняя КИ (%) вариантов прогрессирования РЖ в сравниваемых группах

Варианты прогрессирования РЖ	1-летняя КИ		3-летняя КИ		p
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	
Перитонеальная диссеминация*	$4,41\pm 0,06$	$41,80\pm 0,50$	$22,10\pm 0,30$	$67,60\pm 0,50$	<0,001
Отдаленные лимфогематогенные метастазы**	$10,30\pm 0,14$	$3,64\pm 0,07$	$26,60\pm 0,30$	$5,40\pm 0,10$	0,001

\* Событием считали наступление прогрессирования с формированием перитонеальной диссеминации независимо от наличия другого варианта прогрессирования, если они были установлены одновременно.

\*\* Событием считали любое прогрессирование при отсутствии признаков перитонеальной диссеминации.

Статистически значимое увеличение КИ летальных исходов, обусловленных проведенным лечением, связано с тем, что на начальном этапе освоения ИИТХТ используемый способ формирования пищеводно-кишечного анастомоза (ПКА) не предполагал дополнительной защиты от действия высокой температуры, что привело к несостоятельности швов ПКА. Применение модифицированного способа, заключающегося в изоляции ПКА от свободной брюшной полости путем формирования его в заднем средостении [16], позволило полностью избежать данного осложнения гастрэктомии и, следовательно, летальных исходов.

Принимая во внимание наличие в каждой из групп сравнения пациентов с неблагоприятными факторами риска прогрессирования РЖ, проведена оценка влияния каждого фактора на КИ формирования перитонеальной диссеминации и отдаленных лимфогематогенных метастазов. С увеличением степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора возрастала и 3-летняя КИ формирования перитонеальной диссеминации как в основной (pN0 —  $8,70 \pm 0,40\%$ ; pN1-2 —  $21,70 \pm 0,80\%$ ; pN3 —  $36,40 \pm 1,10\%$ ), так и в контрольной группе (pN0 —  $57,10 \pm 3,10\%$ ; pN1-2 —  $61,30 \pm 1,40\%$ ; pN3 —  $81,00 \pm 0,90\%$ ). Использование разработанного ранее способа проведения ИИТХТ позволило достичь основной цели — снизить частоту и КИ формирования перитонеальной диссеминации вне зависимости от количества метастазов в регионарных лимфоузлах (pN), что выгодно отличает наше исследование от аналогичных, продемонстрировавших отсутствие эффекта у пациентов с pN3 [17, 18].

КИ прогрессирования РЖ с формированием отдаленных лимфогематогенных метастазов, напротив, имела тенденцию к увеличению в основной группе. КИ летальных исходов, причина которых не связана с основным заболеванием, одинаково часто наблюдалась у пациентов всех рассматриваемых групп, что свидетельствует о том, что выбранный метод лечения РЖ не влияет на течение сопутствующей патологии, а следовательно, ИИТХТ в использованном режиме удовлетворительно переносится пациентами.

Анализ клинических данных у пациентов с различной степенью дифференцировки первичной опухоли продемонстрировал, что использование модифицированного способа проведе-

ния ИИТХТ позволило снизить 3-летнюю КИ формирования перитонеальной диссеминации у пациентов с GI-II (с  $53,90 \pm 2,20$  до  $4,35 \pm 0,19\%$ ;  $p < 0,001$ ) и GIII-IV (с  $71,30 \pm 0,60$  до  $31,10 \pm 0,50\%$ ;  $p < 0,001$ ), как более неблагоприятной в плане развития канцероматоза.

Для оценки влияния проведенного комплексного лечения на прогноз развития РЖ выполнен многомерный анализ с использованием модели Файна — Грея. В качестве ковариат, помимо проведенного комплексного лечения, были включены общеизвестные факторы неблагоприятного прогноза РЖ, кроме тех, которые использовались в качестве критериев включения в исследование, а именно: а) макроскопической формы роста, соответствующей III—IV типу по Borrmann; б) наличия инвазии опухоли серозной оболочки желудка и переходом опухоли на соседние структуры pT4a-b; в) выполнения лимфодиссекции D2. Кроме того, выполнена оценка факторов, влияющих на прогрессирование РЖ с формированием перитонеальной диссеминации (табл. 5) и отдаленных лимфогематогенных метастазов (табл. 6).

Получены следующие результаты:

- снизился ОР прогрессирования РЖ с формированием перитонеальной диссеминации при использовании ИИТХТ в адьювантном режиме и увеличился риск развития отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОР 0,15, 95% ДИ (0,04—0,5),  $p = 0,002$ );

- увеличился риск прогрессирования РЖ, в том числе с формированием перитонеальной диссеминации, при наличии метастатического поражения регионарного лимфоколлектора, при этом статистически значимое увеличение риска отмечается, если метастазы имеются в 7 и более регионарных лимфоузлах (pN3) (ОР 2,3, 95% ДИ (1,3—3,9),  $p = 0,003$ ).

Последний пункт свидетельствует о необходимости усовершенствования предложенного метода комплексного лечения с применением ИИТХТ в плане возможности профилактики не только диссеминированного поражения брюшины, но и системного прогрессирования заболевания с формированием отдаленных лимфогематогенных метастазов.

Проведенный многомерный анализ подтвердил, что риск развития перитонеальной диссеминации или отдаленных лимфогематогенных метастазов в равной степени зависит от распространения инвазии первичной опухоли

Таблица 5

**Оценка относительного риска прогрессирования РЖ с формированием перитонеальной диссеминации при конкурирующих рисках**

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Предварительная модель		Окончательная модель		
	$\beta$	p	$\beta$	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	0	0,910	—	—	—
Пол: м <i>против</i> ж	-0,33	0,280	—	—	—
Аденокарцинома:					
GIII-IV <i>против</i> GI-II	0,38	0,320	—	—	—
pN1-2 <i>против</i> pN0	0,61	0,170	—	—	—
pN3 <i>против</i> pN0	1,09	0,010	0,83	2,3 (1,3—3,9)	0,003
pT4a <i>против</i> pT4b	0,29	0,310	—	—	—
Субтотальная резекция желудка <i>против</i> гастрэктомии и комбинированной гастрэктомии	-0,28	0,50	—	—	—
Хирургическое лечение <i>против</i> комплексного лечения с применением ИИТХТ	1,40	<0,001	1,6	5,0 (2,8—8,8)	<0,001

Таблица 6

**Оценка относительного риска прогрессирования РЖ с формированием отдаленных лимфогематогенных метастазов при конкурирующих рисках**

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Предварительная модель		Окончательная модель		
	$\beta$	p	$\beta$	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	0	0,90	—	—	—
Пол: м <i>против</i> ж	0,76	0,19	—	—	—
Аденокарцинома:					
GIII-IV <i>против</i> GI-II	-0,36	0,37	—	—	—
pN1-2 <i>против</i> pN0	1,45	0,09	1,69	5,4 (1,2—24,4)	0,027
pN3 <i>против</i> pN0	1,78	0,026	1,83	6,3 (1,4—27,6)	0,015
pT4a <i>против</i> pT4b	0,73	0,16	—	—	—
Субтотальная резекция желудка <i>против</i> гастрэктомии и комбинированной гастрэктомии	0,65	0,19	—	—	—
Хирургическое лечение <i>против</i> комплексного лечения с применением ИИТХТ	-1,84	0,004	-1,91	0,15 (0,04—0,5)	0,002

на серозную оболочку (pT4a) или соседние структуры (pT4b). Влияние характера перенесенной операции на риск развития рассматриваемых вариантов прогрессирования был аналогичным.

О возможности улучшения отдаленных результатов лечения местнораспространенного РЖ, а также профилактики перитонеальной диссеминации путем применения разработанного в РНПЦ онкологии и медрадиологии способа проведения ИИТХТ свидетельствуют уменьшение общего количества случаев прогрессирования РЖ ( $p=0,009$ ), снижение частоты ( $p<0,001$ ) развития перитонеальной диссеминации и увеличение риска данного варианта прогрессирования РЖ при отсутствии ИИТХТ ( $p=0,003$ ). Отсутствие влияния комбинированного лечения на прогрессирование РЖ с формированием отдаленных лимфогематогенных метастазов обусловлено преимущественно локорегионарным воздействием вводимых в полость брюшины химиопрепаратов и трудностями резорбции

последних в системный кровоток из-за наличия гематоперитонеального барьера. Это свидетельствует о необходимости совершенствования существующих способов ИИТХТ, направленных на профилактику перитонеальной диссеминации.

### Выводы

1. Применение ИИТХТ у радикально оперированных пациентов, страдающих РЖ с инвазией серозной оболочки, позволяет снизить на 23,5% ( $p=0,009$ ) общее количество случаев прогрессирования заболевания и на 47,3% ( $p<0,001$ ) частоту развития перитонеальной диссеминации. Эффект снижения частоты прогрессирования сохраняется при любой степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN1-3).

2. Комбинация радикальной операции и ИИТХТ статистически значимо снижает 3-летнюю КИ перитонеальной диссеминации с  $67,60\pm 0,50$  до  $22,1\pm 0,30\%$  ( $p<0,001$ ), при этом

эффект снижения КИ сохраняется как для пациентов с pN0 ( $p=0,005$ ), так и для пациентов с любой степенью метастатического поражения регионарного лимфоколлектора ( $p<0,001$ ) и дифференцировки первичной опухоли ( $p<0,001$ ).

3. Результаты многомерного анализа конкурирующих рисков, выполненного на основе модели Файна — Грея, продемонстрировали целесообразность использования ИИТХТ в адьювантном режиме, поскольку отсутствие ИИТХТ сопровождалось увеличением риска формирования перитонеального канцероматоза (ОР 5,0; 95% ДИ (2,8—8,8),  $p<0,001$ ).

4. Наряду со снижением КИ перитонеальной диссеминации и снижением КИ наступления летальных исходов по причине прогрессирования РЖ с  $57,0\pm 0,50$  до  $37,5\pm 0,40\%$  ( $p=0,068$ ), применение ИИТХТ сопровождается увеличением КИ формирования отдаленных лимфогенных метастазов в сравнении с группой хирургического контроля с  $5,4\pm 0,10$  до  $26,6\pm 0,30\%$  ( $p=0,001$ ). Последнее свидетельствует о необходимости дальнейшей разработки и усовершенствования адьювантного лечения пациентов, страдающих РЖ с высоким риском имплантационного метастазирования.

#### Контактная информация:

Ревтович Михаил Юрьевич — к. м. н., доцент, врач — торакальный хирург онкологического отделения гастроэзофагеальной патологии.

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

Агр. гор. Лесной-2, 223040, Минский р-н.

Сл. тел. +375 17 265-38-41.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. Ю. Р.

Сбор и обработка материала: М. Ю. Р., О. В. К.

Написание текста: М. Ю. Р., А. И. Ш., О. В. К.

Редактирование: М. Ю. Р., А. И. Ш., О. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Ikeguchi M., Oka A., Tsujitani S., Maeta M., Kaibara N. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res.* 1994; 14: 2131—4.

2. Cunningham D., Allum W. H., Stenning S. P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 350: 11—20.

3. Macdonald J. S., Smalley S. R., Benedetti J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 725—30.

4. Fujimura T., Yonemura Y., Muraoka K., et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J. Surg.* 1994; 18: 150—5.

5. Yonemura Y., de Aretxabala X., Fujimura T., et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: Final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48: 1776—82.

6. Huang J.-Y., Xu Y.-Y., Sun Z., et al. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2012; 13 (9): 4379—85.

7. Coccolini F., Cotte E., Glehen O., et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014; 40: 12—26.

8. Reutovich M. Yu., Shmak A. I., Malkevich V. T., Krasko O. V. Long-term results of intraoperative intraperitoneal thermochemotherapy in radical surgical treatment of advanced gastric cancer. *Oncol. J.* 2015; 9 (3): 53—9. (in Russian)

9. Kalbfleisch J. D., Prentice R. L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* New York: John Wiley and Sons; 1980. 321 p.

10. Gray R. J. A class of  $k$ -sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann. Statistics.* 1988; 16: 1141—54.

11. Fine J. P., Gray R. J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J. Am. Stat. Assoc.* 1999; 94: 496—509.

12. Kuk D., Varadhan R. Model selection in competing risks regression. *Statistics Med.* 2013; 32 (18): 3077—88.

13. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <http://www.R-project.org> (accessed 1 November 2014).

14. Gray B. (2014). *cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks.* R package version 2.2-7. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk> (accessed 18 august 2017).

15. Bellera C. A., Penel N., Ouali M., et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in sarcomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST) trials: results of the DATECAN initiative (Denition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann. Oncol.* 2015; 26: 865—72.

16. Shmak A. I., Reutovich M. Yu., Serova T. N. Prevention of hyperthermic damage of esophageal-intestinal anastomosis during intraoperative perfusion chemotherapy. *Surgery. Eastern Europe.* 2016; 5 (4): 486—94. (in Russian)

17. Kim J.-I., Bae H.-S. A controlled clinical trial of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric Cancer.* 2001; 4: 27—33.

18. Ikeguchi M., Kondou A., Oka A., et al. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur. J. Surg.* 1995; 161: 581—6.

Поступила 23.03.18

<sup>1</sup>Л. Б. ПАРХОМЕНКО, <sup>1</sup>Н. И. КРУТИЛИНА, <sup>2</sup>Т. А. КУЗНЕЦОВА

## ОЦЕНКА РЕГРЕССИИ ОПУХОЛИ ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Повышение эффективности химиолучевого лечения с использованием режима динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом у пациентов с местнораспространенным раком головы и шеи и оценка лечебного эффекта с помощью оптимального диагностического метода визуализации.

**Материал и методы.** В рандомизированное клиническое исследование включены 430 мужчин с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, языка, глотки и гортани III и IV A, B стадий. Все пациенты случайным образом разделены на основную и контрольную группы. В основной группе лучевую терапию проводили с использованием режима динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом. В контрольной группе применяли лучевую терапию с классическим режимом фракционирования дозы излучения. С помощью магнитно-резонансной томографии изучали регрессию опухолевых очагов при использовании различных режимов фракционирования.

**Результаты.** Выявлены существенные различия в частоте полной резорбции первичной опухоли и регионарных метастазов ( $p < 0,001$ ) между пациентами основной и контрольной групп.

**Заключение.** Лучшие результаты получены при применении лучевой терапии с нетрадиционным режимом фракционирования.

**Ключевые слова:** рак головы и шеи, химиолучевая терапия с нетрадиционным режимом фракционирования, оценка регрессии опухоли.

**Objective.** Increasing the effectiveness of chemoradiotherapy the radiation dose hyperfractionation dynamically accelerated with concomitant boost for managing locally advanced head and neck cancer and evaluating the therapeutic effect using the optimal diagnostic imaging method.

**Materials and methods.** The randomized clinical trial included 430 men with squamous cell carcinoma of the oral cavity, tongue, pharynx, and larynx, stages III-IV A, B. All the patients were randomized to the main and control groups. In the main group, radiotherapy in dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost was used. Conventional dose fractionation radiotherapy was used in the control group. The tumor regression was assessed using magnetic resonance imaging.

**Results.** Significant differences in the incidence of the complete response of the primary tumor and regional metastases ( $p < 0.001$ ) between the main and control groups were revealed.

**Conclusion.** The best results were obtained in the group the altered fractionation of radiotherapy had been applied.

**Key words:** head and neck cancer, chemoradiotherapy with altered fractionation, evaluation of tumor regression.

HEALTHCARE. 2018; 7: 61—65.

ASSESSMENT OF TUMOR REGRESSION IN CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED HEAD AND NECK CANCER

L. B. Parkhomenko, N. I. Krutilina, T. A. Kuznetsova

Рак головы и шеи включает в себя множество злокачественных новообразований в этой области, которые традиционно связаны с высокой заболеваемостью и смертностью. Поэтому эти опухоли требуют мультидисциплинарного подхода для выбора оптимального лечения, реабилитации и дальнейшего наблюдения. Тактика лечения злокачественных новообразований органов головы и шеи зависит от стадии заболевания, которая в свою очередь определяется комбинацией объективных методов исследования, включая физикальное обследование, эндоскопию с биопсией и лучевую визуализацию. Целью лучевой визуализации является определение местоположения, размера и

распространенности первичной опухоли, оценка регионарных лимфатических узлов в области шеи [1, 2].

Методы диагностической визуализации позволяют получить уточняющую информацию о клинически определяемой опухоли, об отношении ее к смежным структурам, а также дополнительно выявить клинически не определяемое опухолевое распространение, например вовлеченность в процесс подлежащей кости.

Точная оценка распространенности опухоли до лечения помогает установить вид и объем хирургического вмешательства или объем облучения с точным определением границ опухолевого поражения для оконтуривания

опухоли. Это дает возможность минимизировать неудачу локорегионарного лечения, то есть снизить частоту локорегионарного рецидива или вероятность продолжения опухолевого роста после операции или лучевого лечения. С помощью методов лучевой визуализации изучаются изменения опухолевых очагов после консервативного лечения, а также осуществляется наблюдение за пациентами (контроль опухоли) после проведения различных вариантов лечения в определенные сроки диспансеризации.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются основными методами визуализации. Они широко используются для определения стадии и изучения характеристик опухолей, а также для мониторинга результатов лечения [3].

Интерпретация данных КТ и МРТ должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов физикального обследования, сопутствующих заболеваний и предшествующих манипуляций, которые могли бы повлиять на визуализированные структуры. Сравнение с предыдущими изображениями также необходимо для достоверного понимания текущего состояния.

КТ стала применяться в клинической практике раньше МРТ и сразу значительно улучшила визуализацию глубоко расположенных опухолей головы и шеи. Ее преимущества включают высокую скорость сканирования, более низкую стоимость и широкое распространение в медицинских учреждениях.

Появление МРТ явилось большим прорывом в диагностической визуализации новообразований головы и шеи. Этот метод дает больше информации о распространении опухоли в мягких тканях, поражении нервов и сосудов, заинтересованности костного мозга, а также помогает дифференцировать отек тканей от опухоли. Хорошая дифференцировка между различными тканями и неинвазивная мультипланарная визуализация МР-изображений приводят к более точной диагностике неопластических процессов в области головы и шеи [4, 5]. Динамическая МРТ также используется для планирования и оценки лучевой терапии рака головы и шеи [6].

Результаты использования лучевой терапии в классическом режиме фракционирования дозы излучения у пациентов с местнораспрост-

раненным раком головы и шеи до сих пор остаются неудовлетворительными. Применение одновременной химиолучевой терапии позволило улучшить результаты консервативного лечения пациентов с данной патологией [7, 8]. Параллельно ведутся разработки новых нетрадиционных режимов фракционирования радиотерапии для усиления повреждающего действия ионизирующего излучения на опухоль и снижения этого действия на окружающие нормальные ткани [9—11].

В связи с вышеизложенным целью исследования являлось повышение эффективности химиолучевого лечения пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи III и IV A, B стадий путем применения разработанного метода лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом и сравнительная оценка лечебного эффекта с помощью оптимального диагностического метода визуализации.

### Материал и методы

Рандомизированное мультицентровое клиническое исследование проводилось в 2009—2013 гг. на базе двух учреждений — ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» и УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Материалом исследования послужили результаты обследования и лечения 430 мужчин в возрасте 31—70 лет с морфологически подтвержденным диагнозом плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, языка, глотки и гортани III и IV A, B стадий. Отдельно сформированы базы данных пациентов с локализацией опухоли в гортани (150 человек) и поражением слизистой оболочки полости рта, языка и глотки (280 человек).

В зависимости от метода фракционирования дозы излучения все пациенты рандомизированы на две группы: основную и контрольную.

В основную группу лучевой терапии с нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения вошли 75 пациентов с раком гортани и 139 — с раком полости рта, языка и глотки. В контрольную группу лучевой терапии с классическим режимом фракционирования включены соответственно 75 и 141 мужчина.

Пациенты полностью сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, категориям T и N,

степени дифференцировки опухоли, ее локализации.

Всем пациентам проводили конформное 3D-планирование лучевую терапию. В основной группе лучевую терапию осуществляли в течение 5 нед. Первые 3 нед использовали режим гиперфракционирования с подведением разовой очаговой дозы (РОД) 1,2 Гр дважды в день на опухоль и регионарные лимфатические узлы шеи. Затем в течение 2 нед применяли режим ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом и подведением РОД 1,8 Гр в первую дневную фракцию на вышеописанную зону и РОД 1,6 Гр локально на опухоль и метастатические лимфатические узлы во вторую дневную фракцию. Суммарная очаговая доза (СОД) курса составила 70 Гр на опухолевые очаги и 54 Гр на зону регионарного метастазирования. На фоне лучевой терапии внутривенно вводили 100 мг/м<sup>2</sup> цисплатина на 1-е и 22-е сутки облучения.

В контрольной группе в течение 7 нед использовали лучевую терапию с классическим режимом фракционирования дозы излучения (РОД 2 Гр, 35 фракций, 1 раз в день, 5 раз в неделю) с подведением СОД 70 Гр на первичный очаг и метастазы в лимфатических узлах локально, СОД 60 Гр на регионарные лимфатические узлы шеи. Введение цисплатина осуществлялось на 1, 22 и 43-и сутки облучения.

Через 1,5 мес после окончания химиолучевой терапии выполняли МРТ на аппарате Magnetom Avanto Tim 7618 1,5 Тл фирмы Siemens. В зону исследования включали лицевой череп и мягкие ткани шеи от яремной вырезки до основания черепа в положении пациента лежа на спине с фиксацией головы в катушке. Исследование выполнялись в трех плоскостях. Применяли стандартные последовательности: T2-взвешенное изображение (T2-ВИ) в аксиальной плоскости, T2-ВИ во фронтальной плоскости с насыщением жира, T2-ВИ в сагиттальной плоскости, T1-взвешенное изображение (T1-ВИ) в аксиальной плоскости до внутривенного контрастирования и после него. Толщина слоя 4 мм, зазор между слоями 1 мм.

Эффективность проводимого лечения оценивали по шкале RECIST [12]. Эта методика принята в 2000 г. совместно с Европейской организацией по изучению и лечению рака и Национальным институтом рака США и использу-

ется для оценки регрессии измеряемых опухолей по одному максимальному размеру. Критериями оценки являются: полный ответ — исчезновение всех целевых поражений; частичный ответ — уменьшение более 30% суммы максимальных диаметров всех целевых поражений; стабилизация заболевания — уменьшение менее 30% или увеличение до 20%; прогрессирование заболевания — увеличение более 20%.

### Результаты и обсуждение

Ответ первичной опухоли и метастатических регионарных лимфатических узлов на специальное лечение оценивали через 1,5 мес после окончания химиолучевой терапии при визуальном осмотре и пальпации опухолевых очагов, включая эндоскопию и/или исследование в зеркалах, проводимое ЛОР-онкологом, а также при изучении данных МРТ и/или КТ с внутривенным усилением. Изменения размеров опухолевых очагов определяли по международной шкале RECIST. Не проводили контрольные диагностические исследования у 15 пациентов с диагнозом рака полости рта, языка и глотки и у 5 пациентов, страдающих раком гортани.

Анализ эффективности химиолучевой терапии при раке слизистой оболочки полости рта, языка и глотки показал, что лучший результат наблюдался в основной группе с применением лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом. Полный ответ первичной опухоли в подавляющем большинстве случаев составил 81,8%, в отличие от контрольной группы, где полная резорбция выявлена только у 36,7% пациентов (табл. 1). Прогрессирование и стабилизация встречались чаще в группе контроля (15,0 и 16,8% соответственно), чем в основной (соответственно 0,7 и 2,3%).

Необходимо отметить, что наиболее сложной проблемой при консервативном лечении пациентов с такой распространенностью опухолевого процесса является достижение полной резорбции метастазов в регионарных лимфатических узлах. Однако применение разработанного метода лучевой терапии у пациентов основной группы дало статистически значимое увеличение частоты полных ответов (71%) по сравнению с контрольной группой (28,4%).

На рис. 1 (вклейка) представлены МРТ-исследования до лечения пациента У. из основной группы с диагнозом «Плоскоклеточный рак правой небной миндалины с распространением на слизистую оболочку дна полости рта и тело языка с метастазами в регионарных лимфатических узлах шеи с двух сторон Т3N2M0, IV стадия». Через 1,5 мес после окончания курса лучевой терапии у этого пациента при МРТ-исследовании отмечена полная резорбция первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах (рис. 2, вклейка).

Уже во время курса лучевой терапии с нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения у пациентов из основной группы визуально определялась регрессия опухолевых очагов. Особенно заметное уменьшение наблюдалось у пациентов с конгломератами лимфатических узлов больших размеров. При контрольной МРТ через 1,5 мес после химиолучевой терапии лучший ответ как первичной опухоли, так и метастатических лимфатических узлов зафиксирован в основной группе, в то время как в контрольной у пациентов с такими же конгломератами лимфатических узлов эффекта от лечения не наблюдалось.

На рис. 3 (вклейка) представлены данные МРТ, выполненной до лечения, пациента К. из

основной группы с плоскоклеточным раком левого гнушевидного синуса с распространением на левую стенку ротоглотки и конгломератом лимфатических узлов слева — Т3N3M0, IV стадия. При контрольном осмотре на МРТ-исследованиях отмечено уменьшение размеров опухолевых очагов более чем на 50% (рис. 4, вклейка).

Анализ эффективности химиолучевой терапии при раке гортани показал, что лучший результат наблюдался в основной группе — 93,2% случаев полного ответа первичной опухоли, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 40,8% (таб. 2).

При изучении степени регрессии метастазов рака в лимфатических узлах шеи более высокие показатели выявлены у пациентов основной группы — 95,5% полных ответов по сравнению с 24,0% полной резорбции в контрольной. Необходимо отметить, что у мужчин основной группы стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса не наблюдались. Так, у пациента Г. до начала лечения выявлен рак всех отделов гортани с метастазами в лимфатических узлах шеи с обеих сторон — Т3N2M0, IV стадия (рис. 5, вклейка). При контрольном МРТ-исследовании через 1,5 мес у него зафиксирован полный ответ на проведенное лечение первичной опухоли и регионарных метастазов (рис. 6, вклейка).

Таблица 1

**Непосредственный ответ первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов на химиолучевую терапию у пациентов с местнораспространенным раком полости рта, языка и глотки ( $p < 0,001$ )**

Ответ на химиолучевую терапию	Опухоль		Лимфатические узлы	
	контрольная группа, n=133	основная группа, n=132	контрольная группа, n=132	основная группа, n=100
Полный	49 (36,7%)	108 (81,8%)	29 (28,4%)	71 (71%)
Частичный	42 (31,5%)	20 (15,2%)	34 (33,3%)	26 (26%)
Стабилизация	22 (16,8%)	3 (2,3%)	21 (20,6%)	2 (2%)
Прогрессирование	20 (15,0%)	1 (0,7%)	18 (17,7%)	1 (1%)

Таблица 2

**Непосредственный ответ первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов на химиолучевую терапию у пациентов с местнораспространенным раком гортани ( $p < 0,001$ )**

Ответ на химиолучевую терапию	Опухоль		Лимфатические узлы	
	контрольная группа, n=71	основная группа, n=74	контрольная группа, n=25	основная группа, n=22
Полный	29 (40,8%)	69 (93,2%)	6 (24,0%)	21 (95,5%)
Частичный	24 (33,8%)	5 (6,8%)	9 (36,0%)	1 (4,5%)
Стабилизация	9 (12,7%)	0	7 (28,0%)	0
Прогрессирование	9 (12,7%)	0	3 (12,0%)	0



У пациента Ч. из контрольной группы на основании данных МРТ диагностирован рак вестибулярного и среднего отделов гортани справа и метастазы в лимфатических узлах шеи справа (рис. 7, вклейка). Через 1,5 мес после окончания лечения метастазы в регионарных лимфатических узлах остались прежних размеров (стабилизация заболевания), а первичная опухоль уменьшилась на 50% (частичный ответ) (рис. 8, вклейка).

Таким образом, при изучении регрессии опухолевых очагов после проведенного химиолучевого лечения у пациентов с местнораспространенным раком головы и шеи с помощью МРТ выявлены статистически значимые различия между пациентами основной и контрольной групп. Так, для пациентов основной группы, получавших лучевую терапию в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом, характерна полная резорбция как первичной опухоли, так и метастазов в регионарных лимфатических узлах. В контрольной группе с примерно одинаковой частотой встречались полные и частичные ответы первичной опухоли, а метастатические лимфатические узлы реагировали гораздо хуже на лучевую терапию в классическом режиме фракционирования.

#### Контактная информация:

Пархоменко Лариса Борисовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры онкологии.  
Белорусская медицинская академия последипломного образования.  
Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 265-35-52.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. Б. П., Н. И. К.  
Сбор и обработка материала: Л. Б. П., Т. А. К.  
Статистическая обработка данных: Л. Б. П.  
Написание текста: Л. Б. П.  
Редактирование: Л. Б. П., Н. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Rumboldt Z., Gordon L., Bonsall R., Ackermann S. *Imaging in head and neck cancer. Curr. Treat. Options Oncol.* 2006; 7(1): 23—34.
2. Weber A. L., Romo L., Hashmi S. *Malignant tumors of the oral cavity and oropharynx: clinical, pathologic, and radiologic evaluation. Neuroimag. Clin. N. Am.* 2003; 13(3): 443—64.
3. Wippold F. J. 2nd. *Head and neck imaging: the role of CT and MRI. J. Magn. Reson. Imag.* 2007; 25(3): 453—65.
4. Rasch C., Keus R., Pameijer F. A., et al. *The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39(4): 841—8.
5. McCabe K. J., Rubinstein D. *Advances in head and neck imaging. Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2005; 38(2): 307—19.
6. Baba Y., Furusawa M., Murakami R., et al. *Role of dynamic MRI in the evaluation of head and neck cancers treated with radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37(4): 783—7.
7. Huguenin P., Beer K. T., Allal A., et al. *Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. J. Clin. Oncol.* 2004; 15: 4665—73.
8. Forastiere A. A., Goepfert H., Maor M., et al. *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2091—8.
9. Katori H., Tsukuda M., Watai K. *Comparison of hyperfractionation and conventional fractionation radiotherapy with concurrent docetaxel, cisplatin and 5-urouracil (TPF) chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007; 60(3): 399—406.
10. Adelstein D. J., Li Y., Adams G. L., et al. *An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J. Clin. Oncol.* 2003; 21(1): 92—8.
11. Forastiere A. A., Zhang Q., Weber R. S., et al. *Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J. Clin. Oncol.* 2013; 31(7): 845—52.
12. Therasse P., Arbuck S. G., Eisenhauer E. A., et al. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92(3): 205—16.

Поступила 01.03.18.



<sup>1</sup>Д. В. ОСТРОУШКО, <sup>2</sup>Л. В. ШАЛЬКЕВИЧ

## НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА: ОТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДО КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

<sup>1</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Рассмотрены современные возможности нейропротекции в лечении детского церебрального паралича. К наиболее перспективным отнесена клеточная терапия, оказывающая многокомпонентное и разнонаправленное воздействие на многие патогенетические звенья заболевания. Описано текущее состояние проблемы по литературным данным. Отражены преимущества и недостатки различных клеточных линий, способов и кратности их введения, нежелательные явления, выявленные при проведении трансплантации стволовых клеток.*

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, стволовые клетки, нейропротекция.

*The modern possibilities of neuroprotection in treatment of the childish cerebral palsy are being considered in the article. The cellular therapy is referred to the most perspective ones as causing multicomponent and multidirectional impacts on many pathogenetic links of the disease. The current state of this problem according to literature data is described. The advantages and shortcomings of various cellular lines, ways, and frequency rates of their introduction, the undesirable phenomena revealed when performing transplantation of stem cells are reflected.*

**Key words:** childish cerebral palsy, stem cells, neuroprotection.

HEALTHCARE. 2018; 7: 66—71.

NEUROPROTECTION THERAPY OF CEREBRAL PALSY: FROM PHARMACOLOGICAL METHODS TO CELLULAR TECHNOLOGIES

D. V. Ostroushko, L. V. Shalkevich

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой гетерогенное непрогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), проявляющееся преимущественно нарушением мышечного тонуса, постуральными и локомоторными расстройствами, в основе которых лежит реализация компенсаторных биомеханических процессов и нарушенных двигательных стереотипов. Кроме этого, для данного заболевания характерно наличие сопутствующей патологии в виде речевых, познавательных и поведенческих нарушений, эпилепсии, а также болевого синдрома [1]. В экономически развитых странах распространенность ДЦП составляет 2,2—2,9 на 1000 детей [2, 3]. В Республике Беларусь, по данным Министерства здравоохранения, в 2017 г. заболеваемость данной патологией составила 2,5 случая на 1000 детей в возрасте до 17 лет. Социальная значимость заболевания очевидна, поскольку оно сопряжено с инвалидизацией ребенка и ограничением трудовой активности лиц, осуществляющих уход за ним.

Пренатальные гипоксия и ишемия на фоне воспалительных изменений тканей головного мозга являются основными триггерами как повреждения белого вещества головного мозга, нейронов, олигодендроцитов, так и формирования аномального церебрального васкулогенеза, что в совокупности ведет к по-

следующему развитию перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) — наиболее часто встречающегося морфологического субстрата ДЦП [4, 5]. В процессе изучения патофизиологии формирования ПВЛ была определена ключевая роль цитокинов, образующихся при воспалении и трансплацентарным путем проникающих в ткани головного мозга плода. Провоспалительные цитокины, напрямую воздействующие на прогениторные формы олигодендроцитов посредством вторичного рецептор-медиаторного процесса, вызывают деструкцию белого вещества головного мозга [6]. Повреждение прогениторных форм приводит к дефициту более зрелых форм олигодендроцитов, участвующих в миелинизации. Совокупность вышеперечисленных механизмов служит патоморфологическим субстратом для нейрональной дисфункции и формирования у ребенка ДЦП. Таким образом, к наиболее эффективным способам лечения относятся методики, оказывающие нейропротективное и нейровосстановительное действие на поврежденные нейроны и олигодендроциты.

Для медикаментозного лечения ДЦП применяются лекарственные средства различных фармакологических групп. Наиболее широко используются препараты с ноотропным действием, такие как пирацетам и оксирацетам, воздействующие главным образом

на когнитивные функции за счет селективного влияния на нейрональные клетки коры и гиппокампа и улучшающие их функциональное состояние [7, 8]. Данные лекарственные средства не обладают способностью восстанавливать поврежденные структуры головного мозга, однако оказывают нейропротективное воздействие. Эффективность оксирацетама была доказана при проведении рандомизированного двойного слепого клинического исследования по оценке безопасности и эффективности его применения у детей с ДЦП. По результатам исследования была отмечена положительная динамика интеллектуальных характеристик пациентов [9]. Церебролизин, ганглиозиды и лизин, эритропоэтин также оказывают нейропротективное действие и могут использоваться в качестве симптоматического лечения у пациентов с ДЦП в различные возрастные периоды [10—16]. Несмотря на огромные усилия, направленные на улучшение качества жизни детей с ДЦП, результативность проводимого лечения может быть низкой, а ее эффективность кратковременной. Поиск новых методов лечения является актуальным и социально значимым направлением современной детской неврологии. Использование клеточных биотехнологий в комплексном лечении ДЦП может способствовать решению этой проблемы. Именно в возможности восстановления анатомической целостности и функционирования структур головного мозга при применении стволовых клеток (СК) видится перспектива успеха борьбы с этим тяжелым инвалидизирующим заболеванием [17].

В настоящее время клеточные технологии активно внедряются во многих областях медицины для лечения заболеваний как у взрослых пациентов, так и у детей. В неврологической практике СК используются в терапии нейродегенеративных заболеваний, в основе патологических изменений которых лежат демиелинизация, нейрональная дисфункция и апоптоз нейрональных клеток. Это болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, мозжечковая атаксия, рассеянный склероз, а также аутоиммунные энцефалиты [18—23]. Кроме этого, СК повышают терапевтическую эффективность базовой терапии инсультов, аутистических расстройств, шизофрении, травматических повреждений спинного и головного мозга [24—28]. В Республике Беларусь СК включены в клинические протоколы лечения стероидорезистентной формы реакции трансплантата против хозяина [29]. В детской неврологии трансплантация СК применяется для лечения метахроматической лейкодиетрофии, глобально-клеточной лейкодиетрофии (болезнь Краббе), адренолейкодиетрофии, гипоксически-ишемической энцефалопатии [30]. Широко используются клеточные технологии и в лечении ДЦП, благодаря способности СК восстанавливать нервную ткань, что клинически проявляется снижением степени выраженности центральных парезов и улучшением мелкой моторики. Это приводит к повышению ка-

чества жизни пациентов с ДЦП за счет улучшения навыков самообслуживания, положительной динамики в психоэмоциональной сфере, повышения внимания и зрительных функций [31, 32].

Стволовая терапия воздействует на ведущие патологические процессы, приводящие к повреждению нервных клеток. СК способны мигрировать в очаг повреждения мозговой ткани [33], что приводит к росту нейронов и процессам миелинизации нервных волокон, причем их действие продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев [34]. СК продуцируют паракринный нейротрофический фактор роста соединительной ткани, стимулирующий клеточную пролиферацию и способствующий цитопротекции [35]. Кроме этого, СК заменяют поврежденный миелин, продуцируя его для новых олигодендроцитов и их клеток-предшественников. Противовоспалительный эффект проявляется снижением уровня IL-1 $\beta$ ,  $\alpha$ -фактора некроза опухолей, интерлейкина IL-6, IL-1 $\alpha$  и увеличением уровня IL-10 в крови. Активации неоваскуляризации способствуют трофические факторы роста: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF). Вышеперечисленные процессы улучшают оксигенацию мозговой ткани, повышая ее репаративный потенциал и препятствуя прогрессированию деградации мозговой ткани [36].

Для лечения ДЦП используются различные клеточные линии, каждая из которых демонстрирует специфические регенеративные способности. В терапии ДЦП применяются эмбриональные СК [31]; мезенхимальные или так называемые негемопозитические СК (CD34 $^{-}$ ), выделенные из пуповинной крови, плаценты, костного мозга, жировой ткани [37]; мезенхимальные гемопозитические и эндотелиальные СК, источником которых является костный мозг и клетки крови (CD34 $^{+}$ ) [38]; индуцированные плюрипотентные СК, полученные из соматических клеток; нейрональные СК, полученные из олифакторного нейроэпителлия и глиальных прогениторных клеток [39]. СК могут иметь как аллогенное, так и аутогенное происхождение. При решении вопроса о выборе клеточной линии для пациентов раннего возраста целесообразно применение аутогенных СК с учетом незрелости иммунных механизмов у данной категории пациентов и минимизации возможных нежелательных аутоиммунных реакций со стороны реципиента [40, 41].

Пуповинная кровь является источником мононуклеарных клеток с высоким уровнем мультипотентных и прогениторных клеток, а также мезенхимальных СК и эндотелиальных прекурсорных клеток [42]. Мононуклеарные СК способны к дифференцировке в другие фенотипы клеток, в том числе нейрональные [43]. Однако следует учитывать, что количество СК в пуповинной крови может уменьшаться в зависимости от гестационного срока младенца, особенностей течения родов, состояния маточно-плацентарного кровотока [44]. Данные факторы могут оказывать

влияние на последующую эффективность проводимой стволовой терапии, требующей определенной терапевтической клеточной концентрации трансплантата [45]. Аутогенные пуповинные СК обладают низкой иммуногенностью и отсутствием реакции отторжения трансплантата [46], что является важным условием при выборе клеточной линии [47]. Однако применение пуповинных СК имеет свои ограничения, поскольку забор пуповинной крови осуществляется не у всех детей при рождении, имеющих факторы риска отклонений неврологического развития. С другой стороны, клиническое исследование по применению алло- и аутогенных СК показало более высокие результаты динамики моторных и психических функций и более низкие концентрации провоспалительных цитокинов в крови пациентов с ДЦП после назначения им аллогенных, или чужеродных, пуповинных СК [48].

Применение индуцированных плюрипотентных СК может быть эффективно при некоторых заболеваниях нервной системы, особенно ферментопатиях [49]. Плюрипотентные СК образуют только один тип клеток после нескольких недель индуцированной дифференцировки, что в контексте лечения ДЦП не так перспективно, учитывая разнообразие механизмов повреждения нервных клеток при данном заболевании.

Нейрональные стволовые клетки (НСК) в условиях *in vitro* способны давать начало нескольким популяциям нервных клеток, однако сложность их применения в детской неврологической практике обусловлена как этическими аспектами, так и технической сложностью получения клеточного трансплантата. Фенотипически различные источники НСК дают разные варианты терапевтической эффективности и глиальной дифференцировки. НСК без предварительной обработки *in vitro* дифференцируются преимущественно в глиальные клетки и в значительно меньшей степени — в нейроны [50]. В контексте терапии ДЦП, в патогенезе которого преобладает демиелинизация, дополнительное нейронообразование нежелательно в связи с возможностью формирования аномальных проводящих путей, что может сопровождаться усилением болевого синдрома, постуральных и локомоторных нарушений, судорожных припадков. Исследования на животных показали наибольшую эффективность комбинированных подходов для восстановления поврежденной нервной ткани и улучшения процессов миелинизации, сочетающих в себе использование как эндогенных, так и экзогенных НСК. С точки зрения использования в неврологической практике НСК теоретически могут быть наилучшим вариантом клеточного трансплантата, хотя безопасность и область их применения для человека в настоящее время является предметом изучения.

В терапии ДЦП используются также мононуклеарные СК, источником которых является костный мозг. Эффективность данного клеточного субстрата была подтверждена улучшением моторных функций у па-

циентов после двухэтапной интратекальной трансплантации СК [51]. Xuebin Liu и соавт. изучали влияние мононуклеарных СК и мезенхимальных СК на моторные функции пациентов с ДЦП через 3, 6 и 12 мес после трансплантации, были выявлены статистически значимое улучшение моторики и более высокая результативность у пациентов после трансплантации мезенхимальных СК, что может служить предпосылкой для выбора данной клеточной линии в лечении ДЦП [52].

Основным источником негемопозитических мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является костный мозг. Именно данные СК чаще всего используются в клинической педиатрической практике, что обусловлено их доказанной безопасностью [53]. Источником МСК также могут служить жировая, мышечная и хрящевая ткань, миокард и кровеносные сосуды [37]. Все МСК, независимо от их происхождения, конституционно дифференцируются *in vitro* в адипоциты, остеобласты, хондробласты, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, гепатоциты и нейрональные клетки. Установлено, что трансплантированные МСК оказывают паракринное действие, связанное с выработкой ими нейротрофических и нейрорегуляторных молекул, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и фактор роста нервов ( $\beta$ -NGF), оказывающих протективное действие на нервные клетки и способствующих их регенерации [54]. Кроме того, МСК секретируют широкий спектр ростовых факторов и хемокинов, обладающих антиапоптотическим эффектом. Индукция пролиферации и дифференцировки эндогенных нейрональных клеток-предшественников, стимуляция ангиогенеза и ангиопротективное действие, поддержка роста аксонов происходят в поврежденной мозговой ткани при участии экзогенных МСК [55]. Противовоспалительное и иммунокорректирующее действие связано с выработкой МСК IL-10 и IL-6, простагландинов, эндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста  $\beta_1$ . После трансплантации МСК отсутствуют иммунные реакции со стороны реципиента СК, что важно в контексте основных механизмов формирования ДЦП [56]. Это позволяет считать МСК наилучшим клеточным субстратом в лечении ДЦП и других неврологических заболеваний у детей вследствие оптимального баланса эффективности и безопасности.

По данным интернет-сайта [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) на апрель 2018 г., проходит 19 клинических испытаний по оценке безопасности и эффективности использования СК в терапии ДЦП. На долю МСК приходится 2 исследования, мононуклеарных СК — 11 исследований, пуповинных — 5 исследований, нейрональных — 1 исследование [57].

Определение оптимального способа введения СК в организм является одним из ключевых вопросов, решение которого во многом определяет результативность стволовой терапии. В настоящее время существует

несколько способов введения. К локальным инъекциям относятся: интравентрикулярное, интратекальное (в спинномозговой канал), интраназальное и внутримышечное введение. Системное введение возможно при внутривенных и внутриартериальных инфузиях. Оно оправданно с точки зрения воздействия на общие иммунологические реакции организма, но такой путь введения приводит к элиминации СК до достижения ими ЦНС [58]. Локальные инъекции СК более оправданны с точки зрения возможности их проникновения через гематоэнцефалический барьер и оказания прямого действия на поврежденные ткани головного мозга.

Другие ученые, помимо изучения способов введения СК, исследовали влияние клеточности вводимого трансплантата. В 2015 г. А. Drobyshevsky, изучая взаимосвязь между клеточностью трансплантата пуповинных СК и эффективностью лечения у кроликов с моторными нарушениями, оценивая краткосрочные результаты (спустя 11 сут после трансплантации), выявил более выраженное снижение мышечного тонуса в основной группе с большей клеточностью трансплантата по отношению к контрольной группе, в которой клеточность вводимого трансплантата была в 2 раза меньше. Использование позитронно-эмиссионной томографии позволило сделать вывод о том, что такой эффект обусловлен паракринным влиянием СК на нейроны, но не прямой интеграцией экзогенных СК в поврежденные очаги нервной ткани [59].

Большинство исследований по изучению влияния СК на пациентов с ДЦП подчеркивают важность выбора клеточного субстрата, пути введения и кратности трансплантаций, способа последующей оценки эффективности проводимой терапии. Однако не теряет своей актуальности вопрос изучения безопасности СК у педиатрических пациентов. В настоящий момент безопасность и эффективность стволовой терапии доказана в многочисленных исследованиях у пациентов с ДЦП [60—62]. Тем не менее некоторые авторы отмечают развитие герпетической и цитомегаловирусной инфекции после трансплантации СК, судорог, тромбоцитопеническую пурпуру, реакцию отторжения трансплантата против хозяина, полиорганную недостаточность, энцефалит, лихорадку и рвоту, боль в груди, субфебрилитет, фурункул на бедре, скелетно-мышечную боль, болезненность шеи и плеча, невропатическую и головную боль [63—67].

В Республике Беларусь в рамках выполнения научно-исследовательской работы «Разработать метод применения МСК для комплексного лечения детей с ДЦП» сотрудниками кафедры детской неврологии Белорусской медицинской академии последипломного образования совместно со специалистами Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии и Минского городского центра реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями разработаны технологии лечения и реабилитации детей с ДЦП, включаю-

щие использование МСК. Полученные результаты были объективизированы методами компьютерного видеонализа походки и стабилотрии. Отмечена безопасность применения МСК и относительно более высокая эффективность лечения у пациентов со спастическим характером нарушения походки [68, 69, 17].

СК оказывают выраженное нейропротективное воздействие на поврежденные нейроны и олигодендроциты тканей головного мозга у детей с ДЦП, однако остаются открытыми вопросы о выборе оптимального источника стволовых клеток, кратности и сроках введения трансплантата, объективизации полученных результатов лечения. Сочетание различных стратегий нейропротекции с клеточными технологиями позволяет достигнуть клинических эффектов, превосходящих фармакологическое нейропротективное направление. Сравнение результатов клинических испытаний одинаковых клеточных линий, но с различными дизайнами, а также различных клеточных линий, но с тождественными дизайнами исследований, позволяет расширить наши знания в понимании процессов нейропротекции. Важным является изучение безопасности и эффективности клеточной терапии с последующей разработкой жестких клинических протоколов для применения СК у пациентов с ДЦП.

#### Контактная информация:

Шалькевич Леонид Валентинович — к. м. н., доцент, зав. кафедрой детской неврологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. Орловская, 66, корп. 1, 220053, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 233-55-22.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. В. О., Л. В. Ш.

Сбор и обработка материала: Д. В. О., Л. В. Ш.

Статистическая обработка данных: Д. В. О., Л. В. Ш.

Написание текста: Д. В. О., Л. В. Ш.

Редактирование: Д. В. О.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Novak I., Hines M., Goldsmith S., et al. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*. 2012; 130: e1285—1312.
2. Durkin M. S., Benedict R. E., Christensen D., et al. Prevalence of cerebral palsy among 8-year-old children in 2010 and preliminary evidence of trends in its relationship to low birth weight. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2016; 30: 496—510.
3. Hollung S. J., Vik T., Wiik R., et al. Completeness and correctness of cerebral palsy diagnoses in two health registers: implications for estimating prevalence. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2017; 59: 402—6.
4. Ankeny D. P., McTigue D. M., Jakeman L. B. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp. Neurol.* 2004; 190: 17—31.
5. Burd I., Balakrishnan B., Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 67: 287—94.

6. Zupan V., Gonzalez P., Lacaze-Masmonteil T., et al. *Periventricular leukomalacia: risk factors revisited*. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1996; 38: 1061—7.
7. Malykh A. G., Sadaie M. R. *Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders*. *Drugs*. 2010; 70(3): 287—312.
8. Wischer S., Paulus W., Sommer M., et al. *Piracetam affects facilitatory I—wave interaction in the human motor cortex*. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112(2): 275—9.
9. Wang Y., Gao B., Yang W. *Clinical effect of oxiracetam capsules in the children suffering from cerebral palsy*. *Chin. J. Neuromed.* 2007; 4: 409—11.
10. Izhbul'dina G. I. *Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment*. *Zh. nevrolog. psikhiatr. im. S. S. Korsakova*. 2012; 112(3 Pt 2): 31—7. (in Russian)
11. Zhang C., Chopp M., Cui Y., et al. *Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke*. *J. Neurosci. Res.* 2010; 88: 3275—81.
12. Hassanein S. M., Deifalla S. M., El-Houssinie M., et al. *Safety and efficacy of cerebrolysin in infants with communication defects due to severe perinatal brain insult: a randomized controlled clinical trial*. *J. Clin. Neurol.* 2016; 12(1): 79—84.
13. Xiaoming L. *Point injection of cerebrolysin in treatment of child cerebral palsy*. *Acta Acad. Medicin. Bengbu*. 2004; 29(4): 331—2.
14. Rong X., Zhou W., Chen X.W., et al. *Ganglioside GM1 reduces white matter damage in neonatal rats*. *Acta Neurobiol. Exp.* 2013; 73: 379—86.
15. Lee H. S., Song J., Min K., et al. *Short-term effects of erythropoietin on neurodevelopment in infants with cerebral palsy: a pilot study*. *Brain Dev.* 2014; 36(9): 764—9.
16. Ohls R. K., Kamath-Rayne B. D., Christensen R. D., et al. *Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo*. *Pediatrics*. 2014; 133(6): 1023—30.
17. Shalkevich L. V., Aleynikova O. V., Isaykina Ya. I., et al. *Prospects of stem cell transplantation in treatment of cerebral palsy*. *Meditinskije novosti*. 2016; 10: 4—8. (in Russian)
18. Motuzova Ya. M., Fedulov A. S., Zafranskaya M. M., et al. *Efficiency and safety of transplantation of stem cells on model of experimental autoimmune encephalomyelitis*. *Vesci Nac. Akad. Navuk Belarusi. Ser. med. navuk*. 2010; 4: 38—45. (in Russian)
19. Ende N., Chen R. *Parkinson's disease mice and human umbilical cord blood*. *J. Med.* 2002; 33: 173—80.
20. McNeish J., Gardner J. P., Wainger B. J., et al. *From dish to bedside: lessons learned while translating findings from a stem cell model of disease to a clinical trial*. *Cell Stem Cell*. 2015; 17: 8—10.
21. Blanquer M., Moraleda J. M., Iniesta F., et al. *Neurotrophic bone marrow cellular nests prevent spinal motoneuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis patients: a pilot safety study*. *Stem Cells*. 2012; 30(6): 1277—85.
22. Glass J. D., Boulis N. M., Johe K., et al. *Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a phase I trial in 12 patients*. *Stem Cells*. 2012; 30(6): 1144—51.
23. Zafranskaya M. M., Fedulov A. S., Nuzhegorodova D. B., et al. *Influence of mesenchymal stem cells on proliferation of T- cells of memory at patients with multiple sclerosis*. *Vesci Nac. Akad. Navuk Belarusi. Ser. med. navuk*. 2010; 3: 24—31. (in Russian)
24. Guzman R., Bliss T., De Los Angeles A., et al. *Neural progenitor cells transplanted into the uninjured brain undergo targeted migration after stroke onset*. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86: 873—82.
25. Sharma A., Gokulchandran N., Sane H., et al. *Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study*. *Stem Cells Int.* 2013; 2013: 1—13.
26. Chiang C. H., Su Y., Wen Z., et al. *Integrationfree induced pluripotent stem cells derived from schizophrenia patients with a DISC1 mutation*. *Mol. Psychiatr.* 2011; 16: 358—60.
27. Sharma A., Gokulchandran N., Sane H., Badhe P., et al. *Detailed analysis of the clinical effects of cell therapy for thoracolumbar spinal cord injury: an original study*. *J. Neurorestoratol.* 2013; 1: 13—22.
28. Wang T., Tang W., Sun S., et al. *Intravenous infusion of bone marrow mesenchymal stem cells improves brain function after resuscitation from cardiac arrest*. *Crit. Care Med.* 2008; 36(Suppl. 11): S486—91.
29. Isaykina Ya. I., Minakovskaya N. V., Aleynikova O. V. *The first experience of application of mesenchymal stem cells for treatment of a steroid-resistant form of reaction of a transplant against the owner*. *Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi*. 2010. (in Russian)
30. Daadi M. M., Davis A. S., Arac A., et al. *Human neural stem cell grafts modify microglial response and enhance axonal sprouting in neonatal hypoxic-ischemic brain injury*. *Stroke*. 2010; 41: 516—23.
31. Shroff G., Gupta A., Barthakur J. K. *Therapeutic potential of human embryonic stem cell transplantation in patients with cerebral palsy*. *J. Transl. Med.* 2014; 312: 318.
32. Shroff G. *Clinical effect of human embryonic stem cells therapy in two cases of cerebral palsy*. *J. Neurol. Res.* 2015; 5(3): 230—2.
33. Alvarez P., Carrillo E., Vüle C., et al. *Regulatory systems in bone marrow for hematopoietic stem/progenitor cells mobilization and homing*. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 312656.
34. Thompson L. H., Bjorklund A. *Reconstruction of brain circuitry by neural transplants generated from pluripotent stem cells*. *Neurobiol. Dis.* 2015; 79: 28—40.
35. Gneccchi M., Zhang Z., Ni A., Dzau V. J. *Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy*. *Circ. Res.* 2008; 103(11): 1204—19.
36. Brenneman M., Sharma S., Harting M., et al. *Autologous bone marrow mononuclear cells enhance recovery after acute ischemic stroke in young and middle-aged rats*. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30(1): 140—9.
37. Hass R., Kasper C., Bohm S., et al. *Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC*. *Cell Commun. Signal.* 2011; 9: 12—5.
38. Erices A., Conget P., Minguell J. J. *Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood*. *Br. J. Haematol.* 2000; 109: 235—42.
39. Ra J. C., Shin I. S., Kim S. H., et al. *Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived*

*mesenchymal stem cells in animals and humans. Stem Cells Dev.* 2011; 20: 1297–308.

40. Liu S., Castro L. F., Jin P., et al. Manufacturing differences affect human bone marrow stromal cell characteristics and function: comparison of production methods and products from multiple centers. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46731.

41. McKenna D. Challenges in the cGMP manufacturing of MSCs for multicenter academia trials. *Transfusion.* 2016; 56(4): 18S–9S.

42. Erices A., Conget P., Minguell J. J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br. J. Haematol.* 2000; 109: 235–42.

43. Park D. H., Lee J. H., Borlongan C. V., et al. Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. *Stem Cell Rev.* 2011; 7: 181–94.

44. Wen S. H., Zhao W. L., Lin P. Y., et al. Associations among birth weight, placental weight, gestational period and product quality indicators of umbilical cord blood units. *Transfus. Apher. Sci.* 2012; 46: 39–45.

45. Kiasatdolatabadi A., Lotfikhshai N., Yazdankhah M., et al. The role of stem cells in the treatment of cerebral palsy: a review. *Mol. Neurobiol.* 2016; 54: 4963–72.

46. Gonzales-Portillo G. S., Reyes S., Aguirre D., et al. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front. Neurol.* 2014; 5: 147–50.

47. Bae S. H., Kong T. H., Lee H. S., et al. Long-lasting paracrine effects of human cord blood cells on damaged neocortex in an animal model of cerebral palsy. *Cell Transplant.* 2012; 21: 2497–515.

48. Bae S. H., Lee H. S., Kang M. S., et al. The levels of pro-inflammatory factors are significantly decreased in cerebral palsy patients following an allogeneic umbilical cord blood cell transplant. *Int. J. Stem Cells.* 2012; 5: 31–8.

49. Wang S., Bates J., Li X., et al. Human iPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells can myelinate and rescue a mouse model of congenital hypomyelination. *Cell Stem Cell.* 2013; 12: 252–64.

50. Bjarkam C. R., Glud A. N., Margolin L., et al. Safety and function of a new clinical intracerebral microinjection instrument for stem cells and therapeutics examined in the Göttingen Minipig et al. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2010; 88: 56–63.

51. Liem Thanh Nguyen, Anh Tuan Nguyen, Chinh Duy Vu, et al. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy: an open label uncontrolled clinical trial. *BMC Pediatrics.* 2017; 17: 104–8.

52. Xuebin Liu, Xiaojun Fu, Guanghui Dai, Xiaodong Wang, et al. Comparative analysis of curative effect of bone marrow mesenchymal stem cell and bone marrow mononuclear cell transplantation for spastic cerebral palsy. *J. Transl. Med.* 2017; 15: 48–52.

53. Lalu M. M., McIntyre L., Pugliese C., et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS ONE.* 2012; 7: e47559.

54. Crigler L., Robey R. C., Asawachaicharn A., Gaupp D., Phinney DG. Human mesenchymal stem cell subpopulations express a variety of neuroregulatory molecules and promote neuronal cell survival and neurogenesis. *Exp. Neurol.* 2006; 198: 54–64.

55. Kranz A., Wagner D. C., Kamprad M., et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stromal cells upon experimental stroke in rats. *Brain.* 2010. 1315: 128–36.

56. Ikehara S. Bone marrow transplantation: a new strategy for intractable diseases. *Drugs Today.* 2002; 38: 103–11.

57. *ClinicalTrials.gov.* (2017) Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=cerebral+palsy+stem+cell&rank=20#rowId19> (accessed 12 April 2018).

58. Obenaus A., Dilmac N., Tone B., et al. Long-term magnetic resonance imaging of stem cells in neonatal ischemic injury. *Ann. Neurol.* 2011; 69(2): 282–91.

59. Drobyshevsky A., Cotten C. M., Shi Z., et al. Human umbilical cord blood cells ameliorate motor deficits in rabbits in a cerebral palsy model. *Dev. Neurosci.* 2015; 37: 349–62.

60. Sharma A., Sane H., Gokulchandran N., et al. A clinical study of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy patients: a new frontier. *Stem Cells Int.* 2015; 2015: 905874.

61. He S., Luan Z., Qu S., et al. Ultrasound guided neural stem cell transplantation through the lateral ventricle for treatment of cerebral palsy in children. *Neural. Regen. Res.* 2012; 7: 2529–35.

62. Jensen A., Hamelmann E. First autologous cell therapy of cerebral palsy caused by hypoxic-ischemic brain damage in a child after cardiac arrest individual treatment with cord blood. *Case Rep. Transplant.* 2013; 2013: 951827.

63. Rubin J., Wide K., Rermerberger M., et al. Acute neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr. Transplant.* 2005; 9: 62–7.

64. Woodward P., Helton K., McDaniel H., et al. Encephalopathy in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a poor prognosis. *Bone Marrow Transplantation.* 2004; 33: 1151–7.

65. Chik K. W., Chan P. K., Li C. K., et al. Human herpesvirus-6 encephalitis after unrelated umbilical cord blood transplant in children. *Bone Marrow Transplantation.* 2002; 99: 991–4.

66. Liem T. N., Anh T. N., Chinh D. V., et al. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy: an open label uncontrolled clinical trial. *BMC Pediatrics.* 2017; 17: 104–6.

67. Ra J. C., Shin I. S., Kim S. H., et al. Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. *Stem Cells Dev.* 2011; 20: 1297–1308.

68. Shalkevich L. V., Aleynikova O. V., Isaykina Ya. I., et al. Methods of treatment and medical rehabilitation of children with cerebral palsy. Instruction for application 103-1116, RB; 2016. (in Russian)

69. Shalkevich L. V., Ostroushko D. V., Aleynikova O. V., et al. Dynamics of static and kinetic parameters of gait in child with spastic cerebral palsy after applying mesenchymal stem cells. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine.* 2018; 1: 59–65. (in Russian)

Поступила 17.05.18.



## ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Современные цифровые технологии обладают огромным потенциалом для использования в профессиональной деятельности, позволяя обеспечить доступ к любой информации. Очень трудно сориентироваться в гигантском информационном потоке, найти важные и необходимые публикации. В журнале будут приводиться подборки ссылок на актуальные публикации, находящиеся в свободном доступе. Ссылки закодированы в виде QR-кода (двумерный штрихкод, разработанный японской фирмой Denso-Wave).

Как распознать QR-код? Инструкция.

1. Найдите приложение «QR code reader» и установите на телефон.
2. Наведите объектив камеры на картинку QR-кода (код распознается автоматически) либо нажмите соответствующую кнопку (snapshot) для активации сканера.
3. Информация, зашифрованная в QR-коде, появится на экране мобильного телефона.

**1101 White Book on Allergy. World Allergy Organization (WAO). Белая книга по аллергии Всемирной организации по аллергии.** Во всем мире наблюдается устойчивый рост распространенности аллергии, при этом значительную долю пациентов составляют дети и подростки. Согласно прогнозам, масштабы аллергии будут расширяться вследствие загрязнения воздуха и глобального потепления, а также отсутствия во многих странах специализированной медицинской помощи. В книге указаны основные направления, которые позволят остановить развитие этого заболевания.



**1102 Survey on attitudes of Italian pediatricians toward cough. Опрос итальянских педиатров об их отношении к кашлю.** В статье исследуется опыт 300 итальянских педиатров в лечении острого и хронического кашля у детей. Часто соблюдение утвержденных протоколов лечения зависит от выполнения рекомендаций врача родителями. Показано, что у подавляющего большинства пациентов наличие кашля не зависит от поры года. Наиболее часто он был вызван аллергией. В исследовании отмечено злоупотребление врачами аэрозольной терапией и антибиотиками при остром и хроническом кашле.



**1103 Digital health in the Americas: advances and challenges in connected health. Электронное здравоохранение на Американском континенте: достижения и проблемы в объединении.** Изучение состояния электронного здравоохранения в 19 из 35 стран Северной и Южной Америки показало, что широкое внедрение в здравоохранение развитых стран информационных и коммуникационных технологий привело к заметному улучшению результатов, полученных учреждениями здравоохранения. Отмечено, что большинство стран декларируют стратегию национального электронного здравоохранения, но только 26,3% имеют официальный орган, который контролирует его качество, безопасность и надежность.



**1106 Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomization. Образование и близорукость: исследование причин посредством рандомизации.** Ученые Соединенного Королевства провели исследование, целью которого было выяснить, является ли фактором риска развития миопии, или близорукости, период, в течение которого человек получает образование. Полученные ими данные свидетельствуют о том, что в среднем чем дольше учится человек, тем больше вероятность развития у него миопии.



**1108 Persistence, switch rates, drug consumption and costs of biological treatment of rheumatoid arthritis: an observational study in Italy. Устойчивость к лечению, необходимость смены и потребления лекарственных препаратов, затраты на лечение ревматоидного артрита: наблюдательное исследование в Италии.** Проведен обзорный ретроспективный анализ лечения пациентов с ревматоидным артритом в возрасте старше 18 лет в трех учреждениях здравоохранения. Средняя стоимость лечения составила 12 388 евро. Затраты на лечение пациентов при ротации препаратов в течение первого года наблюдения были выше, чем на лечение пациентов, которые не получали первоначально назначенное лечение.



**1109 Subgroup analysis of telehealthcare for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the cluster-randomized Danish Telecare north Trial. Анализ эффективности телемедицины для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: кластер-рандомизированное исследование.** Проведенное в Дании рандомизированное исследование эффективности использования телемедицины для лечения 1225 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких показало, что применение компьютерных и телекоммуникационных технологий позволяет значительно снизить расходы на госпитализацию и оказание первой медицинской помощи. При этом экономически эффективным признано применение дистанционной медицины для пациентов моложе 60 лет.



**1110 Assessment and diffusion of medical innovations in France: an overview. Оценка и распространение медицинских инновационных технологий во Франции: обзор.** Во Франции значительная часть расходов на здравоохранение финансируется за счет государственного бюджета. Авторы статьи доказывают, что использование инновационных технологий позволяет повысить качество медицинской помощи, а также эффективность функционирования системы здравоохранения и расходования государственных средств. При этом важно обеспечить безопасный и своевременный доступ пациентов к таким инновациям.







## ПАМЯТИ ИОСИФА ВИКТОРОВИЧА ЗАЛУЦКОГО

13 июня 2018 г. белорусская наука понесла тяжелую утрату. На 68-м году ушел из жизни известный ученый-онколог, талантливый исследователь и организатор медицинской науки и здравоохранения, член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор Иосиф Викторович Залуцкий.

И. В. Залуцкий родился 5 сентября 1950 г. в крестьянской семье на Витебщине. Окончил Молодечненское медицинское училище (1969), Минский государственный медицинский институт (1978). В 1978—1982 г. работал клиническим ординатором, врачом-радиологом радиологического отделения НИИ онкологии и медицинской радиологии Министерства здравоохранения БССР. В 1985—1990 г. — младший научный сотрудник, с 1990 г. — старший научный сотрудник, руководитель отделения реабилитации, в 1991—1994 г. — ведущий научный сотрудник отделения реабилитации и брахитерапии. В 1994—2000 г. он заведовал отделением общей онкологии и пластической хирургии ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» (с 1997 г. — ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»), с 2000 по 2009 г. занимал пост директора. Одновременно в 1999—2007 г. работал на должности заведующего кафедрой онкологии Белорусской медицинской академии последипломного образования. С 2001 г. был главным внештатным онкологом Министерства здравоохранения Республики Беларусь. С 2010 г. — заместителем академика-секретаря отделения медицинских наук НАН Беларуси, директором Института физиологии НАН Беларуси.



После успешной защиты диссертации на тему «Пластические операции при комбинированном лечении больных меланомой кожи с применением предоперационной терморрадиотерапии» в 1986 г. Иосифу Викторовичу было присвоено звание кандидата медицинских наук. В 1994 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Восстановление тканей лоскутами с осевым кровообращением при лечении местнораспространенных злокачественных новообразований наружных локализаций и поздних лучевых повреждений». В 2000 г. ему присвоено ученое звание профессора. В 2004 г. И. В. Залуцкий избран членом-корреспондентом НАН Беларуси.

Научные исследования, проводимые Иосифом Викторовичем или под его руководством, охватывали широкий спектр проблем одной из самых сложных и актуальных областей медицинской науки — онкологии.

Впервые в СССР еще в середине 1980-х гг. И. В. Залуцкий начал, а в последующие годы он и его ученики продолжили фунда-

ментальные исследования, доказавшие целесообразность применения пластической и реконструктивной хирургии в онкологической практике. Они усовершенствовали технику выделения сложных тканевых лоскутов и их аутотрансплантации с использованием микрососудистого шва, доказали возможность применения микрохирургических технологий в зоне облученных тканей.

Актуальным направлением в исследованиях профессора И. В. Залуцкого и его школы стало изучение возможности реконструктивных и восстановительных операций как ведущего звена реабилитации пациентов с основными формами злокачественных опухолей, в первую очередь страдающих раком молочной железы. Разработаны методы, включающие одномоментную и отсроченную реконструкцию молочной железы, в том числе методология лечения одного из наиболее частых осложнений терапии рака молочной железы — вторичной лимфедемы конечностей.

Широкое использование современных методов пластической хирургии при лечении опухолей головы и шеи позволило практически полностью решить задачи оптимального лечения поздних лучевых язв наружных покровов. Кроме того, удалось решить проблему не только излечения фарингостом, образующихся в результате лечения местнораспространенного рака гортани, но и возвращения таких пациентов к социальной и трудовой деятельности.

Новаторские работы профессора И. В. Залуцкого в области организации противораковой борьбы, эпидемиологии рака легки в основу международных проектов и организации работы онкологической службы в стране. Под его руководством были подготовлены

протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований, затем клинические протоколы лечения больных с онкологическими заболеваниями, которые впоследствии были утверждены приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (от 09.02.2007 № 80 и от 12.02.2004 № 76А соответственно).

Иосиф Викторович не оставил научную деятельность и на посту директора Института физиологии НАН Беларуси. Совместно с сотрудниками разработан комплексный способ лечения злокачественных опухолей с использованием эффекторов блокады метаболизма и высокоинтенсивных импульсных магнитных полей; определены молекулярно-биологические эффекты и механизмы воздействия лактоферрина на опухолевые клетки в системах *in vitro* и *in vivo*; разработана технология противоопухолевой вакцинации и проведена оценка эффективности методики на экспериментальных моделях.

С 2000 по 2009 г. И. В. Залуцкий являлся председателем ученого совета РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова и совета

по защите диссертаций Д.03.12.01, председателем научно-технического совета по подпрограмме «Онкология» Государственной научно-технической программы «Лечебные и диагностические технологии». Он был членом правления Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов (UAPSO), членом Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO), действительным членом Общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов России (ОПРЭХ), членом редколлегии трех научных журналов («Здравоохранение», «Медицинские новости», «Український радіологічний журнал»), редактором ежегодного сборника «Злокачественные новообразования в Беларуси». По инициативе Иосифа Викторовича создано общественное объединение «Белорусское общество онкологов»; начал издаваться «Онкологический журнал»; организована Европейская школа онкологии в Республике Беларусь, в рамках которой был проведен курс «Онкология для студентов медицинских ВУЗов» (2008; 2009).

Результаты исследований профессора И. В. Залуцкого опублико-

ваны более чем в 445 научных и научно-методических работах, в том числе: 250 журнальных статьях; 10 монографиях, учебниках, руководствах; 32 методических рекомендациях и инструкциях по применению; подтверждены 28 патентами. Под его руководством защищены 5 докторских и 16 кандидатских диссертаций.

За большой вклад в развитие медицинской науки, подготовку научных кадров, внедрение научных разработок в практическое здравоохранение и активное участие в общественной жизни И. В. Залуцкий награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минского областного исполнительного комитета, Памятной медалью за самоотверженную деятельность, обеспечившую выживание и развитие онкологической школы (Россия).

Мы все потеряли коллегу, не только известного ученого, но и товарища, всегда готового прийти на помощь. Светлая память об Иосифе Викторовиче Залуцком навсегда останется в наших сердцах.

*Коллектив РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова,  
Белорусское общество онкологов*



Н. С. ШУМИН

## БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КНИГА В 1920-е ГОДЫ

Музей истории медицины Беларуси, Республиканская научная медицинская библиотека, Минск, Беларусь

*Представлены сведения о разработке белорусской научной медицинской терминологии, а также рассмотрены основные направления развития медицинской литературы на территории Беларуси в 1920-е годы.*

**Ключевые слова:** медицинская литература, медицинская терминология, история медицины.

*The article describes the Belarusian scientific medical terminology elaboration, presents the main directions of the medical literature development on Belarus territory in the 1920s.*

**Key words:** medical literature, medical terminology, history of medicine.

HEALTHCARE. 2018; 7: 75—80.

BELARUSIAN MEDICAL BOOK IN THE 1920s

N. S. Shumin

С давних времен жители Беларуси уделяли особое внимание вопросам санитарно-эпидемиологического благополучия, борьбе с распространением инфекционных заболеваний и эпидемий, что нашло отражение в многочисленных источниках, дошедших до наших дней, — летописях, хрониках, законодательных актах, записках путешественников, медико-географических описаниях. Первоначально они были рукописные, и лишь в XVI в. на территории Беларуси напечатана первая медицинская книга.

Профессор Г. Р. Крючок писал: «Во время своего пребывания в Гродно итальянский врач С. Симони издал... «О силе пяти миндалов при опьянении» (Вильно, 1584)» [1].

Медицинские издания XVIII — начала XIX века представлены экспериментальными работами как отдельных врачей, так и преподавателей Гродненской медицинской академии и Виленского университета. Стоит выделить труды несвижского врача Ф. Т. Эме: «Наблюдение над левой женской грудью, частично пораженной раком, а в остальной части — скирром, полтора года с невыносимыми болями и тяжестью движимой, в Несвиже 19 мая 1773 года иссеченной Фредериком Теодором Эме, практиком медицины, хирургии и акушерства» (1773), «Описание камня, находившегося 22 года в уретре и иссеченного в Несвиже 9 февраля 1773 года Фредериком Теодором Эме, практиком медицины, хирургии и акушерства» (1773) [цит. по 1].

В конце XIX — начале XX века усилиями врачей был выполнен широкий круг научных исследований, которые нашли завершение в дискуссиях, докладах обществ и съездов, статьях в периодической печати, монографиях, диссертациях и других отдельных изданиях. Первостепенное значение имели гигиенические исследования, в которых обосновывались меры

санитарного благоустройства населенных мест и борьбы с эпидемиями. Следует отметить следующие монографии: П. М. Петров «Холерная эпидемия 1893 года Минской губернии» (Минск, 1894); П. А. Грацианов «Очерк врачебно-санитарной организации русских городов» (Минск, 1989); П. А. Кольский «К вопросу о постановке санитарии в городе Витебске» (Витебск, 1901); С. У. Урванцов «Медико-санитарный очерк города Минска» (Санкт-Петербург, 1910); Ю. К. Кононович «Врачебно-санитарная организация Могилевской губернии и ее деятельность за 1905 год» (1907) [1]. Уникальность этих изданий в том, что в них впервые было проанализировано санитарное состояние населенных пунктов в историческом аспекте, показана полноценная сеть медицинских учреждений.

Новый этап в развитии белорусской медицинской книги (литература, напечатанная на белорусском языке либо написанная белорусскими авторами) приходится на 1920—1930 гг. В первую очередь это связано с политикой советского правительства, направленной на ликвидацию неграмотности, развитие системы народного образования, создание белорусской высшей медицинской и научной школы. Кроме того, большое влияние на формирование медицинской литературы в этот период оказала политика белорусизации и попытка создания устойчивого и динамического всестороннего развития белорусского народа на принципах национального возрождения и широкого употребления белорусского языка. Это обусловило необходимость создания белорусской научной терминологии, в том числе медицинской.

Вначале разработкой научной медицинской терминологии занимались сотрудники медицинской секции Института белорусской культуры (Инбелкульт, ныне — Национальная академия наук Беларуси):

И. И. Цвикевич<sup>1</sup>, П. Г. Каравайчик<sup>2</sup>, П. В. Трампович<sup>3</sup> [2, 3], Н. Фурс и С. Былинский совместно со специалистами Научно-терминологической комиссии, созданной при Народном комиссариате просвещения БССР, в том числе с выдающимися деятелями «белорусского национального возрождения» С. М. Некрашевичем, В. В. Чаржинским, Е. Ф. Карским, И. Д. Луцевичем (Янка Купала), К. М. Мицкевичем (Якуб Колас), И. Ю. Лесиком и др. В дальнейшем к работе по созданию научной терминологии были привлечены специалисты Ученого методического совета Народного комиссариата здравоохранения БССР, сотрудники Белорусского медицинского института и научно-исследовательских институтов [4, 5].

Была поставлена задача подготовить медицинскую терминологию для преподавания начальных знаний по анатомии, физиологии и гигиене в общеобразовательных школах, а также для дальнейшего перехода на белорусскоязычное преподавание в высших медицинских учебных заведениях, публикации изданий по биологической и медицинской тематике [6].

На протяжении 1926—1929 гг. было издано три выпуска белорусской научной терминологии по медицине под общим названием *Nomina Anatomica Alboruthenica* («Белорусская анатомическая номенклатура»): *Terminales. Osteologia. Syndesmologia* («Общие названия. Остеология. Синдесмология»); *Myologia. Splanchnologia. Angiologia* («Миология. Спланхнология. Ангиология»); *Neurologia. Organasensuum. Integumentum commune. Regionescorporishumani* («Неврология. Органы чувств. Общий покров. Области человеческого тела») [6—8]. Их общий тираж составил 5000 экземпляров, что на тот момент полностью удовлетворяло потребности медицинских работников Белорусской ССР. Текст был напечатан на трех языках: русском, белорусском и латинском. Причем составители отмечали: «Российский текст устаулены, дзеля таго, што мэдычныя працаўнікі на абшарах БССР у пераважнай большасьці праходзілі навуку на расійскай мове, пераважна па ра-

сійску ў сучасны момант вядзецца выкладаньне ў вышэйшых мэдычных школах БССР. Зьмяшчэньне расійскага тэксту побач з беларускім палегчыць ўсваеньне асаблівасьцяў прапанаванага проэкту беларускае тэрміналогіі...

...Слоўнік мэдычнае тэрміналогіі, як і ўсе папярэднія тэрміналогіі, выходзіць у свет як проэкты і мае дыскусыйны характар. У далейшым ён можа змяняцца, калі запатрабуе штодзённая практыка, але для аўтараў падручнікаў гэтая тэрміналогія зьяўляецца абавязковаю» [6, 8].

При подготовке сборников использовали широко распространенные в российских медицинских учебных заведениях медицинские словари, сборники, учебные пособия, составленные известными учеными, врачами и анатомами: немецкими анатомами и гистологами В. Шпальтегольцем («Атлас по анатомии человека». В 3 частях), А. Раубером и Ф. Копшем («Руководство по анатомии человека». В 6 томах), польскими врачами и анатомами С. Крысинским (*Slownictwo anatomiczne*) и А. Боченком (*Anatomja czlowieka. T. I—III*), российским врачом и издателем Б. А. Оксом. Кроме того, использовали наработки и материалы белорусских исследователей: художника, писателя, скульптора, педагога и талантливого лексикографа-любителя Я. Н. Дроздовича, этнографа, фольклориста и лексикографа И. И. Носовича, а также упомянутого ранее врача И. И. Цвикевича [6—8].

Отдельно хотелось бы отметить вклад Я. Н. Дроздовича в создание белорусской медицинской терминологии. Младший научный сотрудник Центра исследований белорусской культуры, языка и литературы Национальной академии наук Беларуси И. В. Галузо в статье «Беларуска-руская тэрміналогія па анатоміі і фізіялогіі цела чалавека Язэпа Драздовіча» пишет: «Я. Драздовіч ужо на пачатак 1919 г., пра што сведчаць указаньня аўтарам даты на рукапісах або згадкі пра іх у лістах, склаў “Беларуска-расейскую тэрміналогію па анатоміі і фізіялогіі цела чалавека”... што ахоплівае больш за 1400 лексем» [9].

<sup>1</sup>Цвикевич Иван Иванович (1891—1938) — врач, публицист, редактор и языковед. Участник Первой мировой и гражданской войн. В 1914 г. окончил Варшавский университет. С 1923 г. заведующий отделом Белгосиздательства, член коллегии Народного комиссариата здравоохранения БССР, председатель медицинской секции Инбелкульта. Арестован 18 июля 1930 г. по делу «Союза освобождения Белоруссии» и приговорен к пяти годам лагерей (1931). Повторно арестован 22 августа 1937 г., приговорен к высшей мере наказания — расстрелу. Реабилитирован в 1960 г.

<sup>2</sup>Каравайчик Павел Гилярович (1896—1937) — врач, поэт и публицист. Член-корреспондент Института белорусской культуры (с 1926 г.). Участник гражданской войны. В 1925 г. окончил медицинский факультет БГУ. С 1922 г. заведующий отделом иностранной литературы газеты «Советская Беларусь». В 1926 г. принимал участие в организации медицинской секции Инбелкульта. Сотрудник клиники нервных болезней БГУ (1926—1930). Арестован 25 июля 1930 г. по делу «Союза освобождения Белоруссии» и приговорен к пяти годам лагерей. Повторно арестован 29 июля 1937 г., приговорен к высшей мере наказания — расстрелу. Реабилитирован в 1957 и 1959 гг.

<sup>3</sup>Трампович Павел Викторович (1889—1956) — врач, общественный деятель, публицист. В 1917 г. окончил медицинский факультет Киевского университета. С 1918 г. член Народного секретариата Рады Белорусской Народной Республики. С 1925 г. ассистент, доцент, заведующий кафедрой медицинского факультета БГУ, ученый секретарь медицинской секции Инбелкульта. Арестован 9 июля 1930 г. по делу «Союза освобождения Белоруссии» и приговорен к пяти годам лагерей. После освобождения в 1945 г. работал хирургом в Могилев-Подольском Винницкой области и Киеве. Реабилитирован в 1988 г.

На протяжении длительного времени Язеп Нарцизович обращался в разные издательства Минска и Вильно, но его терминология так и не была опубликована. В настоящее время она хранится в Архиве отдела редких книг и рукописей Центральной научно-исследовательской библиотеки имени Якуба Коласа НАН Беларуси. И. В. Галузо отмечает, что «патлумачыць той факт, чаму Язеп Нарцызавіч хваляваўся за надрукаванне менавіта гэтага тэрміна збору, вельмі легка: ён скончыў Віленскую рысавальную школу (1908), дзе ў абавязковым парадку вывучалася анатомія, а ў 1910—1914 гг. ён служыў у арміі і прайшоў фельчарскія курсы, здабытыя веды на якіх прымяніў на практыцы ў Першую сусветную вайну на Заходнім фронце» [9].

Ознакомившись в библиотеках Минска с белорусскими медицинскими словарями и энциклопедиями, можно прийти к выводу, что в послевоенный период развитие белорусской медицинской терминологии было приостановлено, а вся белорусскоязычная медицинская литература формировалась на основе разработок 1920—1930-х годов. Лишь в начале XXI в. появляются новые словари медицинской терминологии, соответствующие требованиям современного белорусского языка.

Кроме того, в 2010 г. редакцией журнала «ARCHE» было напечатано уменьшенное факсимильное издание «*Беларуская навуковая тэрміналогія*» в четырех книгах в качестве тематического приложения к номеру, посвященному белорусскому языковедению. В предисловии к нему белорусский языковед С. Н. Запрудский отметил, что «ахопленыя прагай стварэння беларускай тэрміналогіі, многія практычныя тэрміналогі ў 1990-я ўзяліся рыхтаваць разнастайныя слоўнікі і нечакана для сябе выявілі, што ў беларускай гісторыі ўжо быў выбух тэрміналагічнай актыўнасці, што многія тэрміны ў беларускай мове ўжо існуюць (прынамсі існавалі) і што гэтыя “старыя” тэрміны спашукаюць сваёй першапачатковай свежасцю і арыгінальнасцю» [5].

Активная деятельность по созданию белорусской терминологии способствовала появлению в 1920—1930-е годы. специализированной медицинской литературы на белорусском языке. Согласно библиографическому указателю «Летапіс друку Беларусі», за период 1923 по 1930 г. в Белорусской ССР напечатано более 100 изданий по медицине (брошюры, монографии, учебники): на белорусском языке — 60 единиц, на русском — 43, на польском — 1; на еврейском — 2.

В те годы перед советским здравоохранением ставилась задача добиться понимания значения социально-профилактической работы, направленной на борьбу с эпидемиями, с так называемыми социальными болезнями, повышение уровня охраны материнства и младенчества, оздоровление условий труда и быта в городе и на селе, профилактику профессиональных заболеваний и травматизма [10].

Одним из проявлений государственной политики в области медико-санитарного дела стало усиление борьбы за санитарную культуру населения, то есть санитарное просвещение: проведение массовых просветительских мероприятий, выпуск популярной литературы по охране здоровья и формированию гигиенических навыков.

Стоит отметить, что уже в 1923 г. Государственное издательство Беларуси начало выпускать книжную серию «*Сялянская бібліятэка*», в которой вышло 32 номера книг и брошюр с текстами самой разнообразной тематики тиражом от 2000 до 10 000 экземпляров [11]. Среди них встречаются популярные медицинские издания: *І. Цьвікевіч* «Парады цяжарным» (1923), «Гадаванне грудных дзяцей» (1924), «Як усьцерагчыся ад сыфілісу» (1925), «Што рабіць каб доўга жыць» (1927); *С. Рак-Міхайлоўскі* «Страшны вораг (Кніжка аб гарэлцы)» (1924); *Н. Фурс* «Сухоты і барацьба з імі» (1924, 1928), «Кароста, пархі і вашывасць і іх лячэнне» (1926); *С. Былінскі* «Трахома і слепата» (1925), «Як ратавацца ад заразы» (1925); *П. Трамповіч* «Балотная трасца (Малярыя)» (1926).

Автор книги «Як ратавацца ад заразы» врач *С. Былинский* отмечал: «Кніжка гэта напісана для сялянкіна. Задача яе — выявіць вясковаму чалавеку істоту заразных хвароб. Мэта тады яе будзе дасягнута, калі чытач ў сваім жыцці будзе карыстацца яе вынікамі» [12].

С 1929 г. получили распространение книги и брошюры из серии «*Гигиена — Физкультура — Здоровье*» [11]. В ее рамках было напечатано около 10 изданий массовым тиражом 5000—7000 экземпляров: *Р. А. Духан* «Пархі: як іх лячыць і як ад іх усьцерагчыся» (1929); *Я. Бараноўскі* «Шкоднікі нашага здароўя» (1929); *М. Фрэнкель* «Гарэлка наш вораг» (1930); *І. Арабей* «Чыстата захоўвае здароўе» (1930); *М. Сандамірскі* «Як трэба берагчы свае нэрвы» (1930); *Л. Курыловіч* «На барацьбу з рабакамі» (1930), «Рахіт у дзяцей і змаганне з ім» (1930); *Б. Я. Эльберт* «Дыф-тэрыя. Прыгатаванне дыф-тэрыйнай сывараткі» (1930), «Заразлівыя хваробы праз вадуду і харч» (1930), «Што такое шаленства і як з ім змагацца» (1930), «Шкарлятына і адзер» (1930).

Данные печатные издания представлены в виде научно-популярных очерков, в которых авторы в простой, доступной форме рассказывают о возбудителях и распространении тифа (и его разновидностях), оспы, дифтерии и других заболеваний, способах их лечения и деятельности учреждений здравоохранения в борьбе с ними; описывают методику прививания и способы приготовления сыворотки крови. Кроме того, в конце таких изданий размещены памятки, направленные на предотвращение распространения различных заболеваний. Например, в брошюре «*Заразлівыя хваробы праз вадуду і харч*» (1930) сказано: «Абараняйце ўсю веску: зрабіце ізолятар для хворых. Зрабіце прышчэпку усім жыхаром вескі».

Ахоўвайце студні ад забруджання, зачыняйце іх зверху, зрабіце праверку, ці не трапляе ў студні бруд. Для коняй зрабіце карыта далей ад студні, ніжэй яе. Памятайце аб прыбіральнях, залівайце іх карболаўкаю альбо засыпайце густа вапнаю. Абараняйцежны сябе. Накіруйце хворага з вашай хаты ў ізолятар. Мыйце рукі вадою, карболаўкаю, мылам, зьніштажайце мух» [13].

Отдельное направление в медицинской литературе составляли *распоряжения и директивы, отдельные издания сотрудников народного комиссариата здравоохранения БССР*: Е. Ю. Зэліксон (зам. народного комиссара) «Бліжэйшая задача аховы мацярынства і маладзёнства на Беларусі» (1925); В. В. Казанская (зав. санитарно-эпидемиологическим отделом Народного комиссариата здравоохранения (НКЗ) БССР) «Задача санитарной тройки на селе» (1925); «Сборник действующего законодательства по фармацевтическому делу в БССР» (составитель З. Г. Вольфсон, под общ. ред. наркома здравоохранения БССР М. И. Барсукова) (1927); М. И. Барсуков «За два года (строительство здравоохранения в БССР за 1925 и 1926 годы)» доклад на 2-м Всебелорусском съезде участковых врачей и работников здравоохранения (1927); «Збор палажэнняў і інструкцый аб правах і абавязках медпэрсаналу і дзейнасці лекавых і аптэчных устаноў Народнага камісарыяту аховы здароўя БССР» (1928); «Санітарны зборнік законаў, палажэнняў і інструкцый, дзейных у БССР» (составители: З. К. Могилевчик, зав. санитарно-эпидемиологическим отделом НКЗ БССР, и М. Г. Сипухин, зав. эпидемиологическим сектором НКЗ БССР) (1930); «Аптэчная такса (Аптэкакіраўніцтва БССР)» (1930); «Medicamentorium alborutheniae hospitalorum. Нармальны пералік мэдыкамэнтаў для лячэбных устаноў НКАЗ БССР» (1930).

Важным этапом развития медицинской литературы стало открытие медицинского факультета БГУ (1921) (затем — Минский медицинский институт, сейчас — Белорусский государственный медицинский университет) и сети научно-исследовательских институтов, к работе в которых были привлечены высококвалифицированные специалисты — представители наиболее известных медицинских школ Советского Союза.

С открытием медицинского факультета БГУ студенты и преподаватели столкнулись с проблемой нехватки учебной литературы. На первых порах приходилось использовать многотомные переводные издания зарубежных специалистов, не всегда отвечающие требованиям современной медицины.

Первые учебники и практические пособия для студентов были подготовлены и напечатаны еще в первой половине 1920-х годов: Л. П. Розанов «Руководство по анатомии и физиологии человека. Ч. 1. Анатомия. Для студентов педфаков и рабфаков» (1923); И. Т. Тутов «Руководство для практических занятий

по патологической гистологии» (1925); I. I. Цьвікевіч «Анатомія, фізіялогія і гігіена» (1926, переиздание в 1929, 1930 гг.). Однако несмотря на значительный тираж как белорусских, так и российских изданий, их невозможно было приобрести. Это обстоятельство вызвало необходимость подготовки и издания первых на территории Беларуси полноценных учебников и учебных пособий по основным направлениям медицинских знаний, что было сделано уже в 1930-е годы. Большая часть из них была издана на белорусском языке.

С первых дней деятельности медицинского факультета в клиниках и на теоретических кафедрах начала организовываться научно-исследовательская работа, являвшаяся продолжением уже начатой отдельными сотрудниками в тех институтах, где они работали до приезда в Минск. Кроме того, значительное место в исследовательской работе занимало описание редких случаев заболеваний и видов патологических процессов. При этом НКЗ БССР нередко давал свой социальный заказ при планировании научной тематики. В первую очередь это касалось социально-гигиенических проблем [14, 15].

Из научных изданий, характеризующих состояние здоровья населения республики в 1920-е годы, обеспеченность его отдельными видами медико-санитарной помощи и кадрами, можно назвать следующие: Б. Я. Смулевич «Заболеваемость и смертность населения городов и местечек БССР» (1928); С. Р. Дихтяр, Б. Я. Смулевич, Д. Л. Эйгорн «Рабочая молодежь Белоруссии: численность, состав. Быт, условия труда и физическое состояние (по материалам медико-санитарного обследования 1926 года)» (1927); С. Н. Ефимьев «Материалы по обследованию состояния здоровья студентов Белорусского коммунистического университета» (1929) [14].

Основные научные проблемы, которыми занимался коллектив кафедры кожных и венерических болезней, охватывали широкий спектр методов диагностики, лечения и профилактики кожных заболеваний [14, 15].

В этом направлении продуктивно работал первый зав. кафедрой кожных и венерических болезней медицинского факультета БГУ (1923—1930) доктор медицинских наук, профессор В. Ю. Мронговиус. Им были подготовлены издания на русском и белорусском языках — «Кожные и венерические болезни (в таблицах). Ч. 1. Кожные болезни. Ч. 2. Венерические болезни. Для врачей и студентов» (1928, переиздана в 1930 г. на белорусском языке; перевод П. В. Дыло) (1930).

В основе научно-исследовательской работы хирургических кафедр были вопросы, посвященные острым заболеваниям органов брюшной полости, гематологическим, урологическим, онкологическим заболеваниям, травматическим повреждениям [14, 15].

Из наиболее крупных исследований можно отметить труды профессора С. М. Рубашова «Аппендицит

и его влияние на заболевания других органов брюшной полости» (1928), *Macrosomia partialis congenita* (оттиск из сборника «Працы БДУ № 22») (1928); доцента кафедры госпитальной хирургии МГМИ Ю. М. Ирзера «Влияние перевязки семявыносящих протоков на простату и на яичко» (1927).

Сотрудники хирургических кафедр проводили работу в тесном содружестве с коллективом 1-й терапевтической клиники БГУ. В данной области можно выделить работу доцента Р. Е. Гинзбург, впоследствии директора Белорусского института гематологии и переливания крови (1933—1936) «Практическое руководство по клинической гематологии» (1927, переиздано в 1929 г.; под редакцией и с предисловием профессора С. М. Мелких; рисунки и таблицы выполнены доктором С. Г. Блохом). Руководство было одобрено Ученым медицинским советом при Народном комиссариате здравоохранения БССР в качестве пособия для врачей и студентов при работах в клинических и больничных лабораториях.

Научно-исследовательская работа сотрудников кафедры и клиники нервных болезней по разработке методов функциональной диагностики, изучению патогенеза нервных болезней с применением инструментальных методик позволила подготовить ряд изданий [14], в том числе монографию «Невропатологический синдром» (1929, 1930), опубликованную в Барселоне и Берлине на испанском и немецком языках, автором которой являлся директор Минского медицинского института, зав. кафедрой нервных болезней профессор М. Б. Кроль.

С открытием научно-исследовательских институтов начинают издаваться сборники трудов. Например, с 1926 г. стали издавать «Записки Белорусского санитарно-бактериологического института Народного комиссариата здравоохранения БССР» под редакцией профессора Б. Я. Эльберта. За период с 1926 по 1930 г. было опубликовано 7 книг [16] — четыре тома отдельными книгами по несколько выпусков в год: «Записки Белорусского санитарно-бактериологического института» (т. 1, 1926 г.), «Отчет о деятельности Института за два года» (1926—1927) (т. 2, вып. 1, 1927 г.); Б. Я. Эльберт «Бактериология риносклеромы» (т. 2, вып. 2, 1928 г.); И. А. Сутин «К биологии музейных паратифозных штаммов в СССР» (т. 3, вып. 1, 1930 г.); С. Ф. Татаренчик «Материалы к вопросу об экспериментальной склероме» (т. 3, вып. 2, 1930 г.); Б. Я. Эльберт и В. М. Геркес «Капсульные бактерии» (т. 3, вып. 3, 1930 г.); Б. М. Ювелев «Шаленства на БССР і мерапрыемствы па змаганні з ім сярод людзей і жывел» (т. 4, вып. 1, 1930 г.).

С 1929 г. Институт социальной гигиены НКЗ БССР начал выпускать серию печатных изданий под назва-

нием «Практычная бібліятэка сельскага доктара», первый номер которой был подготовлен профессором В. Ю. Мронговиусом «Лячэньне ваўчанкі на сяле».

Кроме того, на территории Беларуси издавались книги российских и зарубежных ученых, в том числе переведенные на белорусский язык: Н. Малышэў «Фізыялогія і анатомія чалавека: падручнік для сярдніх школ» (перевод с русского И. И. Цвикевича; терминологию обработал В. У. Ластовский<sup>4</sup>) (1923); К. Карнілаў «Падручнік псыхолёгіі вылажанай з пункту погляду дыялектычнага матэрыялізму» (перевод с русского И. Богдановича) (1927); Майер Маркус «Репетиториум ушных болезней» (перевод с немецкого А. Цукермана; под редакцией и с дополнением зав. кафедрой уха, горла и носа медицинского факультета БГУ профессора С. М. Бурака) и другие издания.

О большом практическом и теоретическом значении исследований белорусских ученых может свидетельствовать тот факт, что их работу высоко оценивали знаменитые ученые. Например, в 1928 г. было опубликовано исследование первого заведующего кафедрой и клиникой психиатрии медицинского факультета БГУ профессора А. К. Ленца «Высшая рефлекторная деятельность при прогрессивном параличе», получившее положительные отзывы от знаменитого русского физиолога, создателя науки о высшей нервной деятельности, лауреата Нобелевской премии (1904) академика И. П. Павлова и одного из основоположников патофизиологического направления в российской психиатрии доктора медицинских наук, профессора В. П. Осипова.

Академик И. П. Павлов отмечал: «Экспериментально-клиническое исследование высшей рефлекторной деятельности при прогрессивном параличе» доктора А. К. Ленца представляет собою серьезную научную работу и притом своеобразного интереса. Ею осуществлен первый и дельный опыт чисто физиологического анализа душевнобольного. По моему мнению, в высшей степени желательно появление этой работы в печатном виде» [17]. В свою очередь профессор В. П. Осипов писал: «Работа д-ра А. К. Ленца представляет весьма ценное исследование в области клинической психиатрии с применением новой методики, заключающейся в приложении метода условных рефлексов академика И. П. Павлова к изучению и выяснению клинических картин и их течения. Исследование дало существенные результаты. На основании сказанного, особенно принимая во внимание, что происхождение самого метода, равно как и его применение в клинике, является делом русских уче-

<sup>4</sup>Ластовский Вацлав Устинович (1883—1938) — белорусский писатель, общественный и политический деятель, академик (1928), историк, филолог, директор Белорусского государственного музея, Премьер-министр Белорусской Народной Республики. Арестован 21 июля 1930 г. по делу «Союза освобождения Белоруссии» и приговорен к пяти годам лагерей. Повторно арестован в 1938 г., приговорен к высшей мере наказания — расстрелу. Реабилитирован в 1958 и 1988 гг.

ных и клиницистов, напечатание этой работы весьма желательна» [17].

Некоторые издания были отмечены наградами на Всесоюзных конкурсах. Так, в 1930 г. напечатана брошюра ординатора одонтологической клиники Я. С. Напельбаума «Гігіена поласці рота і зубоў», занявшая третье место на Всесоюзном конкурсе НКЗ БССР.

В заключение следует отметить, что белорусская медицинская книга в 1920-е годы развивалась в соответствии с требованиями государственной политики в области здравоохранения, системы медицинской науки и образования, построенной на принципах национального возрождения. Неоценимый вклад в этот процесс внесли ученые и отдельные врачи, исследования которых заложили основу получившую дальнейшее развитие в 1930-е годы и послевоенное время.

#### Контактная информация:

Шумин Николай Сергеевич — зав. Музеем истории медицины Беларуси.  
Республиканская научная медицинская библиотека.  
Ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск.  
Сл. тел.: +375 17 226-39-50.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Kryuchok G. R. *Essays on the History of Medicine of Belarus*. Minsk: Belarus; 1976. (in Russian)
2. Kulpanovich O. A. *The History of Medicine of Belarus in the Biographies of its Doctors. 17<sup>th</sup> century — the 1<sup>st</sup> half of the 20<sup>th</sup> century: bio- and bibliographic reference book*. Minsk: Mediosont; 2011. (in Russian)
3. Marakov L. U. *Repressed Health and Veterinary Professionals of Belarus, 1920—1960: encyclopedic reference book*. Minsk: Medysont; 2010. (in Russian)
4. Borisevich N., et al., eds. *Science of Belarus in the 20th century*. Minsk: Belorusskaya nauka, 2001. (in Russian)
5. Bulgakau V., et al., eds. *Belarusian Scientific Terminology*. Minsk: ARCHE; 2010; Kn. 1: 787 s. (in Belorussian)
6. *Belarusian Scientific Terminology. Nomina anatomical boruthenica, issue 1: [Latin-Russian-Belarusian dictionary]*. Institute of Belarusian Culture, Medical Section. Minsk; 1926. (in Belorussian)
7. *Belarusian Scientific Terminology. Nomina anatomical boruthenica, issue 2: [Latin-Russian-Belarusian dictionary]*. Institute of Belarusian Culture, Medical Section. Minsk; 1927. (in Belorussian)
8. *Belarusian Scientific Terminology. Nomina anatomical boruthenica, issue 3: [Latin-Russian-Belarusian dictionary]*. Belarusian Academy of Sciences, Department of the Humanities, Institute. Minsk; 1929. (in Belorussian)
9. Galuza I. *Yazep Drazdovich's Belarusian-Russian terminology on the anatomy and physiology of the human body*. In: *The Book Culture of Belarus of the 11th — Early 20th Centuries: Proceedings of the 11th International Book Lectures*. Minsk, 16—17 April 2015. Minsk; 2015: 233—40. (in Russian)
10. Abramenko M. E. *The Health Care of the BSSR — the Formation of the Soviet System (1917—1941)*. Gomel: GGMU; 2005.
11. *History of the Belarusian Book*. In 2 vol. Vol. 2. *Book culture of modern Belarus (19—20<sup>th</sup> centuries)*. Scientific eds V. V. Antonov, M. V. Nikolaev. Minsk: Belarus. Encykl. Imya P. Brovki; 2011. (in Russian)
12. Bylinski S. *How to Avoid an Infection*. Minsk: 1-e Dzyarzhvydavetstva "Belrestdruk"; 1925. (in Russian)
13. Yelbert B. Ya. *Infectious Diseases via Water and Food: popular science essay*. Minsk: BDV; 1930. (in Russian)
14. Shishko E. I., Klyucharev A. A., Kubarko A. I. *Minsk State Medical Institute Awarded by the Order of the Red Banner of Labour (On the occasion of the 70th anniversary)*. Minsk: Vysheysya shkola; 1991. (in Russian)
15. Zmachinskaya N. F., Malkovets M. V., Peresada A. N. *Heads of the Departments and Professors of Minsk Medical Institute (1921—1996): biographic reference book*. Minsk; 1999. (in Russian)
16. Iovlev B. M. *Rabies in the BSSR and Rabies Control Activities among People and Animals*. Minsk; 1930. (in Russian)
17. Lents A. K. *Higher Reflex Activity in Case of General Paresis: experimental clinical trial using method of classical conditioning*. Minsk; 1928. (in Russian)
18. Shumin N. S. *Medical literature development on the territory of Belarus in 1920—1930th*. In: *Berkov Lectures. Book culture in the context of international contacts, 2015: Proceedings of the International Scientific Conference*. Minsk, 26—27 May 2015. Moscow; 2015: 612—16.

Поступила 21.03.18

#### Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402  
220007, г. Минск  
Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48  
E-mail: zdrav@tut.by  
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://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 27.06.2018. Тираж 1690 экз. Заказ 1693.  
Республиканское унитарное предприятие  
«Издательство «Белорусский Дом печати»  
ЛП № 02330/106 от 30.04.2004.  
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск.