

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:

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	А. И. КУБАРКО
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКСНЕР (США)	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Т. В. МОХОРТ
А. В. ВОРОБЕЙ	А. Г. МРОЧЕК
Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Г. Л. ГУРЕВИЧ	В. И. ПОКРОВСКИЙ (РОССИЯ)
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	В. Б. СМЫЧЕК
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	Н. Ф. СОРОКА
В. С. КАРАНИК	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	

Зам. гл. редактора
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

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

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:

M. V. BUHLER (Germany)	A. I. KUBARKO
I. V. VASILEVSKIY	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	D. A. MOROZOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	T. V. MOKHORT
A. V. VARABEI	A. G. MROCHEK
G. I. GERASIMOVICH	E. L. NASONOV (Russia)
G. L. GUREVICH	V. I. POKROVSKIY (Russia)
I. I. DEDOV (Russia)	J. PFEIFER (Austria)
L. DUBUSKE (USA)	E. I. SLOBOZHANINA
V. V. EVSTIGNEEV	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
V. S. KARANIK	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	

Deputy Chief Editor
Yury G. DZEHTSIAROU

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

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

Дорогие коллеги!

Считается, что одной из технологий, способных качественно поднять уровень здравоохранения, является так называемая доказательная медицина (evidence-based medicine). Энтузиасты уверяют, что участие в международных мультицентровых клинических испытаниях и подключение к глобальным интернет-ресурсам доказательной медицины обеспечат решение многих проблем здравоохранения. Пациенты получают шанс на передовую терапию и улучшение качества жизни, врачи — доступ к новейшим медицинским разработкам, система здравоохранения — дополнительный бюджет. Вроде бы цели замечательные и перспективы радужные, однако стоит разобраться, что собой представляет в ее нынешнем виде мировая «доказательная медицина» и в какую цену обойдется «входной билет».

Клинические исследования с участием большого количества пациентов, обеспечивающие достоверные испытания новых лекарственных средств, начались на рубеже 50—60-х гг. прошлого века. Жители западных стран пользуются всеми благами фармацевтики, однако не спешат участвовать в испытаниях новых лекарств, так что потребность фарминдустрии в подопытном материале

очень велика. Окончание холодной войны и открытие границ постсоветских стран предоставили возможность международным фармацевтическим гигантам значительно расширить «площадки» исследований и сделать их гораздо дешевле. Наступление на Восток шло стремительно, часто под «крышей» разного рода гуманитарных организаций. Страны бывшего СССР оказались идеальным полигоном. Здесь нет крупных конкурентов, есть возможность задействовать большое количество пациентов, им не надо платить, они редко выбывают из испытаний, поскольку для многих это единственная возможность бесплатно получить лечение дорогостоящими медикаментами, правда с риском негативного результата такого лечения.

Масштабы испытаний растут из года в год. Лидируют западные фирмы, они же диктуют условия исполнителям. Роль резидентов сводится к оказанию услуг по организации исследований, вербовке добровольцев, испытанию на своих пациентах не всегда безобидных лекарств в чужих интересах и первичной регистрации результатов, которые в зашифрованном виде передаются заказчику. Такая ситуация вовсе не безобидна. Испытания нередко имеют теневое финансирование, научные программы, являющиеся по сути клиническими испытаниями, в таком качестве регистрируются не всегда, иногда проводятся с нарушением стандартов рандомизации и отбором «специальных» пациентов (более молодой возраст, относительно нетяжелые формы основного заболевания и т.п.). Делается это с целью показать эффективность нового лекарства, ведь масштабы его производства определяют будущие прибыли.

Всего в мире около 50% клинических испытаний не сопровождаются отчетностью, часто из-за получения негативных результатов. Вследствие этого может складываться неверное представление о рисках и преимуществах исследуемых лекарств. Но может быть все это «справедливая» цена за приобщение к международным базам данных доказательной медицины? Увы, пока ничего подобного не происходит. Роль постсоветских стран в формировании этих баз очень скромная (7%), а в использовании их результатов тем более. При этом собственные новации редко имеют международное признание, поскольку «не получили достаточной апробации по критериям доказательной медицины».

Сегодня 90% полезной научной медицинской информации размещено на американских и европейских сайтах, однако доступ к ним — трудно решаемая проблема и даже не потому, что менее 10% врачей владеют английским языком на уровне достаточном для чтения специальной литературы. Нет государственных проектов по обеспечению бесплатного или недорогого доступа к высококачественным зарубежным интернет-ресурсам, лекарства и медицинское оборудование, необходимые для использования «стандартных» методик, часто отсутствуют или стоят очень дорого, и потому реализация этих самых «доказательных» достижений весьма проблематична.

Переход на «рельсы» доказательной медицины необходим, однако путь этот долгий и непростой, на нем еще не сделаны даже первые шаги. Это общегосударственная задача, и если она не будет осознана в таком качестве, отечественное здравоохранение или отстанет в важнейшей для национального будущего сфере новых медицинских технологий, или рискует покорно пользоваться чужой «поваренной книгой» с неизвестными и, возможно, небезопасными рецептами.

С уважением,
профессор

Ю. К. Абеев

Клиническая медицина

Жерко О. М. Ультразвуковая диагностика повышенного в покое давления наполнения левого желудочка 5

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Епифанова А. К., Сурмач М. Ю. Управляемые факторы качества жизни женщин во время беременности 11

Лекции и обзоры

Карпов И. А., Соловей Н. В., Щерба В. В., Данилов Д. Е., Анисько Л. А., Решетник В. В., Рогачева Т. А. Современные рекомендации по диагностике, терапии и профилактике внебольничного бактериального менингита 17

Ахмед Н. Н. Биологические особенности трижды негативного рака молочной железы 32

Церковский Д. А., Артемьева Т. П. Фотодинамическая терапия идиопатической формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта 36

Абаев Ю. К. Хороший доктор. Часть 4. Доказательная медицина и врачевание 41

Дискуссии

Переверзев В. А., Блашко А. С. Новый источник поступления глюкозы в кровь натощак и при умственной работе в условиях голодания 49

Сквиря И. М., Абрамов Б. Э. Служить бы рад, прислуживаться тошно... (А. С. Грибоедов) (к дискуссии по статье Ю.К. Абаева «Врачевание: служение или обслуживание?». Здравоохранение. 2019; 3: 29—35) 54

Сокровища медицинской мысли

Цвейг С. Врачевание и психика 57

Обмен опытом

Синайко В. В., Жаврид Э. А., Артемова Н. А. Послеоперационная химиолучевая терапия у пациентов с анапластической астроцитомой с использованием темозоломида 63

Срочные публикации

Кажина М. В., Ганчар Е. П. Метабомика: перспективы клинико-лабораторной диагностики в акушерстве и гинекологии 68

Деловая информация

Дайджест медицинской литературы 74

Юбилей

Валерий Петрович Филонов (к 70-летию со дня рождения) 75

Татьяна Николаевна Войтович (к 70-летию со дня рождения) 76

Съезды, конференции, совещания

Правовое обеспечение медицинской деятельности в Российской Федерации (по материалам международного форума по медицинскому праву «Белые ночи», Санкт-Петербург, июнь, 2019 г.) 77

Clinical Medicine

Zherko O. M. Ultrasound diagnostics of elevated filling pressures of the left ventricle at rest

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Yepifanova H. K., Surmach M. Yu. Manageable factors of health related quality of women's life during pregnancy

Lectures and Reviews

Karpov I. A., Solovey N. V., Shcherba V. V., Danilov D. E., Anisko L. A., Reshetnik V. V., Rogacheva T. A. Up-to-date recommendations for diagnosis, therapy, and prevention of community-acquired bacterial meningitis

Akhmed N. N. Biological features of triple-negative breast cancer

Tserkovsky D. A., Artsemyeva T. P. Photodynamic therapy for oral mucous membrane idiopathic leukoplakia

Abayev Yu. K. Good doctor. Part 4. Evidence-based medicine and doctoring

Discussions

Pereverzev V. A., Blazhko A. S. New source of blood glucose on empty stomach and at mental work under starvation

Skvira I. M., Abramov B. E. I am happy to serve but not to dance attendance on... (A. S. Griboyedov) (To discussing «Doctoring: servicing or caring? « by Yu. K. Abayev. Healthcare. 2019; 3: 29—35)

Treasury of Medical Thoughts

Zweig S. Doctoring and psychics

Sharing Experience

Sinaika V. V., Zhavrid E. A., Artemova N. A. Postoperative chemoradiotherapy in patients with anaplastic astrocytoma using diverse Temozolomide regimens

Urgent Publications

Kazhyna M. V., Ganchar E. P. Metabolomics: clinical and laboratory diagnostic outlooks in obstetrics and gynecology

Business Information

Digest of medical publications

Anniversaries

Valery P. Filonov (to the 70-th anniversary)

Tatiana N. Voitovich (to the 70-th anniversary)

Congresses, Conferences, Meetings

Legal support of medical activities in Russian Federation (after materials of White Nights International Forum on medical law, Saint-Petersburg, June 2019)



О. М. ЖЕРКО

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВЫШЕННОГО В ПОКОЕ ДАВЛЕНИЯ НАПОЛНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Разработка алгоритмов ультразвуковой диагностики повышенного в покое давления наполнения левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В 2017—2018 гг. было выполнено клинико-инструментальное обследование 246 пациентов в возрасте 40—86 лет. Основаниями для включения в исследование были синусовый ритм у пациентов, эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда ЛЖ, хроническая сердечная недостаточность. Трансторакальная эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия).

Результаты. При значении NT-proBNP более 663 пг/мл (чувствительность — 76,9%, специфичность — 89%) следует при выполнении эхокардиографии производить расчет чувствительных и специфичных для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ показателей. При E/e' септальной части митрального фиброзного кольца более 11,5 (чувствительность — 93%, специфичность — 96%) и септальном e' , равном или менее 6 см/с (чувствительность — 87,7%, специфичность — 78,8%), индексе объема левого предсердия более 43,3 мл/м² (чувствительность — 83%, специфичность — 73%) у пациента с синусовым ритмом без первичной митральной регургитации и стеноза митрального клапана имеется повышенное в покое давление наполнения ЛЖ. Вспомогательные критерии диагностики: фракция выброса ЛЖ, равная 49,51% или менее (чувствительность — 86%, специфичность — 87%), значение $Ar_{dur} - A_{dur}$ более 32 мс (чувствительность — 78%, специфичность — 71%), время замедления пика E трансмитрального кровотока DT_E , равное 155 мс или менее (чувствительность — 96%, специфичность — 61%).

Заключение. Разработанные алгоритмы и критерии диагностики повышенного в покое давления наполнения ЛЖ обладают хорошими показателями чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: эхокардиография, повышенное в покое давление наполнения левого желудочка.

Objective. The purpose of the study was to develop ultrasound diagnostics algorithms of elevated LV filling pressure at rest.

Materials and methods. In 2017—2018, a clinical and instrumental examination of 246 patients aged 40—86 years was performed. Criteria for inclusion in the study: sinus rhythm in patients, essential arterial hypertension, chronic ischemic heart disease, previous left ventricular myocardial infarction, CHF. Transthoracic echocardiography was performed on a Siemens Acuson S1000 ultrasound machine (Germany).

Results. The indicators sensitive and specific for elevated LV filling pressure at rest should be calculated by echocardiography in case of NT-proBNP value is more than 663 pg/ml (sensitivity 76.9%, specificity 89%). When mitral $E/e'_{septal} > 11.5$ (sensitivity 93%, specificity 96%) and $e'_{septal} \leq 6$ cm/sec (sensitivity 87.7%, specificity 78.8%), LV ejection fraction $\leq 49.51\%$ (sensitivity 86%, specificity 87%), patients with sinus rhythm without primary mitral regurgitation and mitral stenosis have an elevated LV filling pressure at rest. Auxiliary diagnostic criteria: left atrial volume index > 43.3 ml/m² (sensitivity 83%, specificity 73%), value $Ar_{dur} - A_{dur} > 32$ ms (sensitivity 78%, specificity 71%), DT_E of peak E of transmitral blood flow ≤ 155 msec (sensitivity 96%, specificity 61%).

Conclusion. The developed algorithms and criteria for the diagnosis of elevated LV filling pressure have good indicators of sensitivity and specificity.

Key words: echocardiography, elevated filling pressure of the left ventricle.

HEALTHCARE. 2019; 11: 5—10.

ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF ELEVATED FILLING PRESSURES OF THE LEFT VENTRICLE AT REST

O. M. Zherko

Под диастолической дисфункцией подразумевают патологию релаксации или растяжимости левого желудочка (ЛЖ), обуславливающую нарушение его наполнения. Основным патофизиологическим последствием диастолической дисфункции ЛЖ является формирование повы-

шенного давления наполнения ЛЖ. В здоровом сердце при физиологической нагрузке диастолическая релаксация почти полностью протекает при минимальном давлении в ЛЖ. Увеличение постнагрузки и поздней систолической нагрузки на ЛЖ будет задерживать наступление

релаксации, в комбинации с повышенной преднагрузкой — способствовать повышению давления наполнения ЛЖ. Давление наполнения ЛЖ считается повышенным, когда давление заклинивания легочных капилляров превышает 12 мм рт. ст. или конечно-диастолическое давление в ЛЖ составляет более 16 мм рт. ст. [1]. Давление наполнения ЛЖ определяет клинические проявления любого диастолического нарушения. При нормальных цифрах давления наполнения диастолическая дисфункция ЛЖ протекает асимптомно, клиническая симптоматика определяется основным заболеванием, например, первичной артериальной гипертензией (АГ), одышка у таких пациентов, по крайней мере в покое, не появляется. Повышенное давление наполнения ЛЖ является универсальным механизмом возникновения сердечной одышки, не зависящей от типа, остроты сердечного заболевания и фракции выброса ЛЖ [2].

Термин «повышенное давление наполнения ЛЖ» не является новым в эхокардиографии, существуют отдельные ультразвуковые признаки, характеризующие давление наполнения ЛЖ, различные алгоритмы диагностики диастолической дисфункции ЛЖ [3—5], которые содержат «серые зоны» или неясные сочетания ультразвуковых признаков. Не разработаны критерии диагностики повышенного в покое давления наполнения ЛЖ. В связи с этим требуются алгоритмы ультразвуковой диагностики повышенного в покое давления наполнения ЛЖ.

Цель исследования — разработать алгоритмы ультразвуковой диагностики повышенного в покое давления наполнения ЛЖ.

Материал и методы

В 2017—2018 гг. на базе 1-й городской клинической больницы г. Минска было проведено клинико-инструментальное исследование 246 пациентов в возрасте 40—86 (67 [59—76]) лет: 133 (54,7%) женщины и 113 (45,9%) мужчин. Критериями включения в исследование были синусовый ритм у пациентов, эссенциальная (первичная) АГ, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда ЛЖ, после которого прошло не менее полугода. Критериями исключения были первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование

митрального клапана, врожденные пороки сердца, острые и хронические заболевания почек и легких.

Для достижения поставленной цели пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (n=171) были разделены на группы сравнения в соответствии с давлением наполнения ЛЖ: 1-я группа (n=112) — пациенты с ХСН без повышения в покое давления наполнения ЛЖ, 2-я группа (n=59) — пациенты с ХСН с повышенным в покое давлением наполнения ЛЖ.

У пациентов определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. Трансторакальную эхокардиографию выполняли на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия). Фракцию выброса ЛЖ рассчитывали с помощью биплановой методики дисков Simpson. Время замедления пика E трансмитрального диастолического кровотока (DT_E) в мс определяли как временной интервал, за который поток раннего диастолического наполнения замедляется от максимума в точке E до изолинии. Объем левого предсердия диагностировали биплановой методикой дисков Simpson в конце систолы. Рассчитывали показатели E/e' септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца при определении скоростей пиков раннедиастолического движения септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца e' в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии. Показатель $Ar_{dur} - A_{dur}$ определяли как разницу длительностей пика Ar в верхней правой легочной вене и пика A трансмитрального кровотока [1].

Для статистического анализа выполненных исследований была создана база данных в среде Excel 2013, ее дальнейшую статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v 6.0), результаты оценивали с использованием непараметрических методов. Регрессионный анализ выполняли путем прямого пошагового отбора переменных по результатам одномерного анализа с отбором наиболее сильных ассоциаций и построением регрессионного уравнения. ROC-анализ использовали при разработке ультразвуковых критериев, чувствительных и специфичных для диагностики повышенного в покое давления наполнения ЛЖ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Повышенное в покое давление наполнения ЛЖ является одним из важнейших последствий диастолической и систолической дисфункций ЛЖ, гемодинамическим механизмом прогрессии ХСН, развития посткапиллярной легочной гипертензии и систолической дисфункции правого желудочка.

Значения NT-proBNP, являющиеся прогностическими для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ, составляют более 663 пг/мл (рис., а). Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании этого критерия: AUC — 0,90 (95% ДИ (0,84—0,94), $p < 0,0001$), индекс Юдена — 0,66, чувствительность критерия — 76,9% (95% ДИ (60,7—88,9)), специфичность — 89,0% (95% ДИ (82,5—93,7)), положительная прогностическая ценность критерия — 99,3% (95% ДИ (95,8—100,0)), отрицательная прогностическая ценность — 16,9% (95% ДИ (7,5—30,8)).

Методом пошагового регрессионного анализа выведено регрессионное уравнение для прогнозирования повышенного в покое давления наполнения ЛЖ с наиболее информативными ультразвуковыми критериями:

$$Y = -0,75 + 0,62 \times E/e'_{\text{septal}} + 0,19 \times \text{индекс объема ЛП},$$

$$R^2 = 0,62, F = 122,29, p < 0,001, SE = 0,32,$$

где Y — повышенное в покое давление наполнения ЛЖ; E/e'_{septal} — отношение скоростей пика E трансмитрального кровотока в режиме импульсно-волновой доплерографии и раннедиастолического пика движения септальной части митрального фиброзного кольца в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии e'_{septal} ; индекс объема ЛП — индекс объема левого предсердия.

Пороговое значение E/e'_{septal} являющееся прогностическим для диагностики повышенного в покое давления наполнения ЛЖ, составляет более 11,5 (рис., б). Результаты проверки диагностической ценности критерия: AUC — 0,97 (95% ДИ (0,94—0,99), $p < 0,0001$), индекс Юдена — 0,89, чувствительность критерия — 93,0% (95% ДИ (80,9—98,5)), специфичность — 96,4% (95% ДИ (92,7—98,5)), положительная прогностическая ценность — 99,8% (95% ДИ (97,9—100,0)), отрицательная прогностическая ценность — 42,1% (95% ДИ (23,6—62,4)).

Пороговое значение e'_{septal} являющееся прогностическим для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ, равно или менее 6 см/с (рис., в). Результаты проверки диагностической ценности критерия: AUC — 0,93 (95% ДИ (0,89—0,96), $p < 0,0001$), индекс Юдена — 0,66, чувствительность критерия — 87,7% (95% ДИ (77,9—94,2)), специфичность — 78,8% (95% ДИ (77,9—94,2)), положительная прогностическая ценность — 98,7% (95% ДИ (96,1—99,8)), отрицательная прогностическая ценность — 25,2% (95% ДИ (12,6—41,9)).

Отношение скорости трансмитрального раннедиастолического кровотока и раннедиастолического пика движения митрального фиброзного кольца E/e' нормализует скорость раннего диастолического наполнения к скорости увеличения объема ЛЖ обратно пропорционально давлению наполнения ЛЖ [3], коррелирует с давлением заклинивания легочных капилляров [3, 4]: чем выше отношение E/e' , тем выше давление заклинивания легочных капилляров, причем независимо от фракции выброса ЛЖ.

Индекс объема левого предсердия, являющийся прогностическим для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ, составляет более 43,3 мл/м² (рис., г). Результаты проверки прогностической модели: AUC — 0,84 (95% ДИ (0,78—0,88), $p < 0,0001$), индекс Юдена — 0,56, чувствительность критерия — 83,3% (95% ДИ (68,6—93,0)), специфичность — 72,8% (95% ДИ (65,7—79,1)), положительная прогностическая ценность — 98,3% (95% ДИ (95,2—99,6)), отрицательная прогностическая ценность — 18,7% (95% ДИ (8,5—33,4)).

Дилатация полости левого предсердия у пациентов вне хронической фибрилляции предсердий, первичной митральной регургитации отражает длительное или хроническое повышение среднего давления в левом предсердии [3].

В отсутствии опции тканевой доплерографии в программном обеспечении ультразвукового аппарата при выполнении эхокардиографии для диагностики повышенного в покое давления наполнения ЛЖ могут быть использованы другие критерии диагностики:

$$Y = 0,77 - 0,40 \times \text{ФВ ЛЖ} +$$

$$+ 0,22 \times \text{индекс объема ЛП} + 0,14 \times (A_{\text{dur}} - A_{\text{dur}}),$$

$$R^2 = 0,33, F = 26,81, p < 0,001, SE = 0,39,$$

где ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, рассчитанная по биплановой методике дисков

Simpson; показатель $Ar_{dur} - A_{dur}$ — разница длительности пика Ar в легочной вене и пика A трансмитрального кровотока, мсек.

При отсутствии качественной визуализации кровотока в легочной вене для диагностики повышенного давления наполнения могут быть использованы следующие критерии диагностики:

$$Y = 1,10 - 0,38 \times \text{ФВ ЛЖ} +$$

$$+ 0,20 \times \text{индекс объема ЛП} - 0,15 \times \text{DT}_E,$$

$$R^2 = 0,32, F = 26,60, p < 0,001, SE = 0,40,$$

где DT_E — время замедления пика E трансмитрального кровотока, мсек.

Пороговое значение фракции выброса ЛЖ, являющееся прогностическим для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ, равно 49,87% или менее (рис., д). Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании критерия: AUC — 0,82 (95% ДИ (0,76—0,88), $p < 0,0001$), индекс Юдена — 0,58, чувствительность критерия — 79,5% (95% ДИ (67,2—89,0)), специфичность — 78,6% (95% ДИ (69,8—85,8)), положительная прогностическая ценность — 99,6% (95% ДИ (94,8—99,9)), отрицательная прогностическая ценность критерия — 16,9% (95% ДИ (6,9—32,1)).

Значения показателя $Ar_{dur} - A_{dur}$, являющиеся прогностическими для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ, составляют более 32 мс (рис., е). Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании этого критерия: AUC — 0,81 (95% ДИ (0,78—0,87), $p < 0,0001$), индекс Юдена — 0,49, чувствительность критерия — 78,0% (95% ДИ (64,0—88,5)), специфичность — 71,4% (95% ДИ (63,0—78,9)), положительная прогностическая ценность — 98,1% (95% ДИ (94,2—99,7)), отрицательная прогностическая ценность — 14,6% (95% ДИ (5,8—28,4)).

При нарушении релаксации и увеличении ригидности ЛЖ в нем нарастает конечно-диастолическое давление (постнагрузка на левое предсердие), что приводит к уменьшению скорости и продолжительности волны A трансмитрального потока, одновременно нарастают скорость и продолжительность ретроградной волны в легочной вене Ar_{dur} . Показатель $Ar_{dur} - A_{dur}$ не зависит от митральной регургитации и систолической функции ЛЖ, сократительной способности и степени дилатации левого предсердия [1, 3].

Методологической особенностью измерения длительности пика A трансмитрального потока

для расчета показателя $Ar_{dur} - A_{dur}$ является регистрация трансмитрального кровотока при установке контрольного объема режима импульсно-волновой доплерографии в четырехкамерной апикальной позиции на уровне митрального фиброзного кольца [1, 3].

Важнейшим фактором, который ограничит использование показателей кровотока в легочных венах для оценки диастолического давления в ЛЖ, может стать невозможность получения высококачественной доплерограммы кровотока, пригодной для расчетов. Это особенно актуально для волны предсердной реверсии кровотока в легочную вену в связи с низкоскоростными артефактами, вызванными движением стенки левого предсердия, которые могут заглушать пик ретроградной волны кровотока Ar в легочных венах.

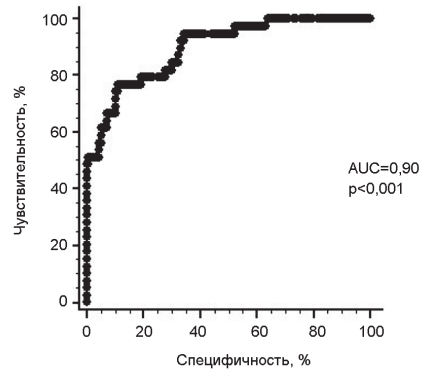
Значение времени замедления пика E трансмитрального диастолического потока в режиме импульсно-волновой доплерографии DT_E , ассоциирующееся с повышенным давлением наполнения ЛЖ, равно 155 мс или менее (рис., ж). Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании критерия: AUC — 0,83 (95% ДИ (0,78—0,88), $p < 0,001$), индекс Юдена — 0,57, чувствительность критерия — 96,5% (95% ДИ (87,7—99,6)), специфичность — 60,6% (95% ДИ (53,3—67,7)), положительная прогностическая ценность — 97,9% (95% ДИ (95,1—99,3)), отрицательная прогностическая ценность — 47,2% (95% ДИ (22,2—73,3)).

Необходимо помнить, что критерий DT_E не отражает повышение давления наполнения ЛЖ при нормальной фракции выброса ЛЖ [1, 3].

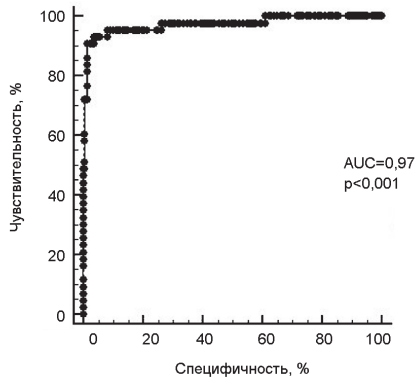
Таким образом, при значении NT-proBNP более 663 пг/мл, E/e' септальной части митрального фиброзного кольца более 11,5 и e' , равном 6 см/с и менее, индексе объема левого предсердия более 43,3 мл/м², диагностируется повышенное в покое давление наполнения ЛЖ. Вспомогательными критериями диагностики являются фракция выброса ЛЖ, равная 49,51% или менее, показатель $Ar_{dur} - A_{dur}$ более 32 мс, время DT_E , равное 155 мсек или менее.

Выводы

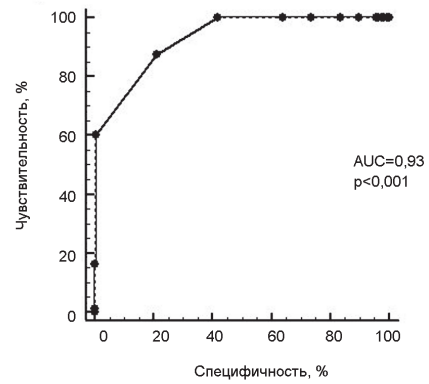
1. Разработанные впервые алгоритмы и критерии диагностики повышенного в покое давления наполнения ЛЖ обладают хорошими показателями чувствительности, специфичности,



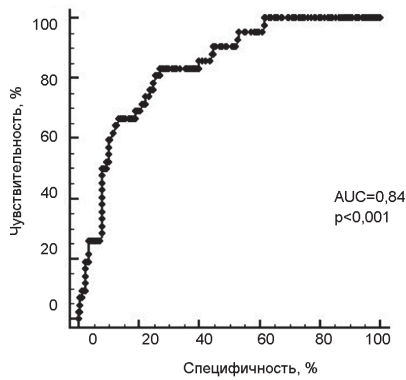
а



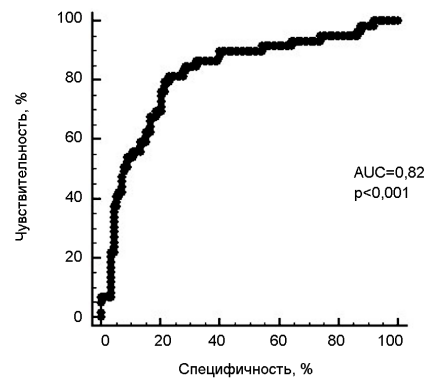
б



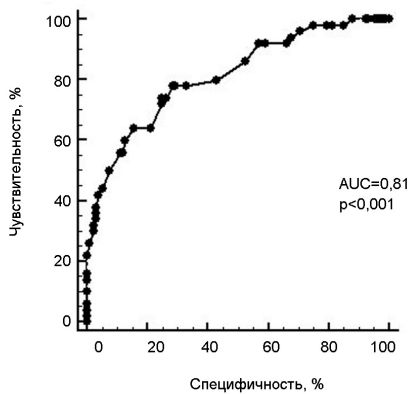
в



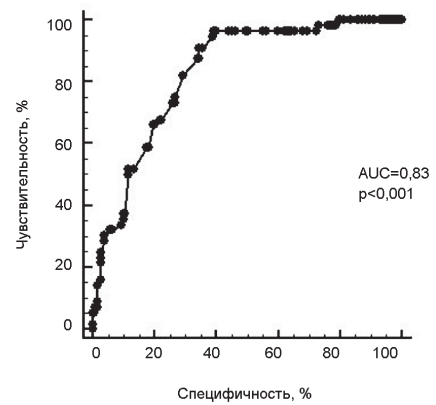
г



д



е



ж

Результаты оценки (ROC-анализ) диагностической ценности критериев повышенного в покое давления наполнения ЛЖ: а — NT-proBNP более 663 пг/мл; б — отношение E/e'_{septal} более 11,5; в — значение e'_{septal}, равное 6 см/с или менее; г — индекс объема левого предсердия более 43,3 мл/м²; д — фракция выброса ЛЖ, равная 49,87% или менее; е — показатель Ar_{dur} - A_{dur} более 32 мс; ж — значение DT_E, равное 155 мс или менее

положительной прогностической ценности, что позволяет рекомендовать их для ультразвуковой диагностики повышенного в покое давления наполнения ЛЖ.

2. При значении NT-proBNP более 663 пг/мл (чувствительность — 76,9%, специфичность — 89%, положительная прогностическая ценность — 99,3%), выполняя эхокардиографию, следует производить расчет показателей, чувствительных и специфичных для повышенного в покое давления наполнения ЛЖ.

3. При E/e' септальной части митрального фиброзного кольца более 11,5 (чувствительность — 93%, специфичность — 96%, прогностическая ценность — 99%) и септальном e', равном 6 см/сек или менее (чувствительность — 87,7%, специфичность — 78,8%, положительная прогностическая ценность — 98,7%), индексе объема ЛП более 43,3 мл/м² (чувствительность — 83%, специфичность — 73%, положительная прогностическая ценность — 98%) у пациента с синусовым ритмом без первичной митральной регургитации и стеноза митрального клапана диагностируется повышенное в покое давление наполнения ЛЖ.

4. При фракции выброса ЛЖ, равной 49,51% или менее (чувствительность — 79,5%, специфичность — 78,6%, прогностическая ценность — 99,6%), индексе объема ЛП более 43,3 мл/м² (чувствительность — 83%, специфичность — 73%, положительная прогностическая ценность — 98%), значении $A_{dur} - A_{dur}$ более 32 мс (чувствительность — 78%, специфичность — 71%, прогностическая ценность — 98%) и/или времени замедления пика E трансмитрального кровотока DT_E, равном 155 мс или менее (чувствительность — 96%, специфич-

ность — 61%, прогностическая ценность — 98%) у пациента с синусовым ритмом без первичной митральной регургитации и стеноза митрального клапана диагностируется повышенное в покое давление наполнения ЛЖ.

Контактная информация:

Жерко Ольга Михайловна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой ультразвуковой диагностики. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 290-00-96

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жерко О. М. Клиническая трансторакальная эхокардиография. Минск: Альфакнига; 2016. 832 с. [Zherko O. M. *Clinical transthoracic echocardiography*. Minsk: Alfakniga; 2016. 832 s. (in Russian)]
2. Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке. Сердечная недостаточность. 2009; 10 (4): 221—36. [Ovchinnikov A. G., Ageev F. T. *Ultrasound in the evaluation of left ventricular diastolic pressure*. Serdechnaya nedostatocnost. 2009; 10 (4): 221—36. (in Russian)]
3. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P. et al. ASE/EACVI Guidelines and standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 277—314.
4. Van Dalen B. M., Strachinaru M., van der Swaluw J., Geleijnse M. L. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016; 32: 743—52.
5. Ommen S. R., Nishimura R. A., Appleton C. P. et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2003; 102: 1788—94.

Поступила 26.03.2019.

Принята к печати 26.04.2019.



А. К. ЕПИФАНОВА, М. Ю. СУРМАЧ

УПРАВЛЯЕМЫЕ ФАКТОРЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цели исследования. Оценить образ жизни беременных женщин, изучить влияние паритета на их здоровьесберегающее поведение, а также выявить особенности течения беременности у женщин, относящихся к разным медико-поведенческим группам — соблюдающим и не соблюдающим принципы здорового образа жизни.

Материал и методы. Проанализированы данные опроса 1122 беременных (республиканская репрезентативная выборка).

Результаты. Статистически подтверждено отрицательное влияние паритета на ответственное репродуктивное поведение беременной. Установлено, что женщины, соблюдающие принципы здорового образа жизни до и в период беременности, имеют неосложненное течение беременности. Выявлено, что на самооценку состояния здоровья беременных основное влияние оказывают семейное и материальное положение, физическая активность до и во время беременности, прогулки на свежем воздухе.

Заключение. Физическая активность может использоваться акушером-гинекологом в программах профилактики осложнений беременности.

Ключевые слова: беременность, поведенческие характеристики, самооценка состояния здоровья, физическая активность, образ жизни.

Objective. Solving the problem of saving of the pregnant women's reproductive health is possible only through introducing modern scientific knowledge and effective technologies of prevention. For this purpose, the factors of women's lifestyle during pregnancy were determined, the features of groups of women with polar medical and behavioral characteristics were identified, the effect on women's health-saving behavior on pregnancy parity was studied.

Materials and methods. The data obtained in the survey of 1122 pregnant women (the sample representative for the Republic) was analyzed.

Results. It has been confirmed statistically that the impact of pregnancy parity on the responsible reproductive behavior is negative. The major medical and behavioral characteristics of a pregnant woman have been established. The marital status and the level of security, physical activity before and during pregnancy, and walks in the fresh air have been found to have a major impact on the health self-esteem by the pregnant women.

Conclusion. Such a factor as physical activity is manageable and can be used by an obstetrician-gynecologist in prevention programs.

Key words: pregnancy, behavioral characteristics, health self-esteem, physical activity, lifestyle.

HEALTHCARE. 2019; 11: 11—16.

MANAGEABLE FACTORS OF HEALTH RELATED QUALITY OF WOMEN'S LIFE DURING PREGNANCY

H. K. Yepifanova, M. Yu. Surmach

Улучшение здоровья беременных, снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности являются приоритетными направлениями здравоохранения Республики Беларусь. В современных условиях беременность все чаще протекает на фоне экстрагенитальной патологии, поэтому разработка новых методов профилактики и усовершенствование имеющихся высоко востребованы.

Доказано, что образ жизни составляет основу здоровья. Строгое соблюдение трудовой и бытовой нагрузки, режима отдыха и сна, правильного питания и выполнение рекомендованного двигательного режима являются профилактикой ос-

ложнений беременности, утяжеления течения сопутствующих беременности заболеваний [1].

При изучении образа жизни беременных женщин в России было выявлено, что у значительной части беременных имеются различные, часто серьезные, нарушения в образе жизни: 16,7% обследованных женщин пребывали на свежем воздухе менее 1 ч в день, 66,3% — от 1 до 2 ч; лишь 2,1% опрошенных женщин регулярно занимались гимнастикой, иногда (нерегулярно) — 31,2% [2]. Регулярно в период беременности занимались гимнастикой только 3,7% женщин, нерегулярно — 30,6%, не занимались совсем — 63,1% опрошенных [3].

Установлено, что физические упражнения могут стать средством эффективной помощи женщинам не только в физической, но и психологической подготовке к родам. Занятия специальными физическими упражнениями для беременных оказывают позитивное влияние на эмоциональные переживания на всех этапах беременности. По данным С. И. Знаменской, с помощью специальных физических упражнений можно корректировать негативные эмоциональные состояния у беременных, а эмоциональные состояния женщин перед родами оказывают влияние на качество родовой деятельности [4].

Доказано, что прегравидарная подготовка, эффективность которой во многом зависит от поведения будущей матери, закладывает фундамент здоровья в системе «мать — плод». Вместе с тем задача акушера-гинеколога, работающего в тандеме с терапевтом, психологом, — сохранить любую наступившую беременность, если к этому нет медицинских противопоказаний. Кроме того, для каждой из женщин, поступающих под его наблюдение акушера-гинеколога территориальной женской консультации, необходимо обеспечить благоприятное течение беременности, адекватную подготовку к родам, способствовать благополучному родоразрешению. Потому важная задача акушера-гинеколога территориальной женской консультации — выявление управляемых факторов риска нарушений здоровья беременных женщин, их учет в мероприятиях первичной профилактики и в организации психофизиологической подготовки к родам, контроль этих факторов.

Очевидно, что для формирования здоровьесберегающего поведения большое значение имеет фактор мотивации. В этой связи обоснованным является утверждение, что чем более желанной оценивает женщина свою беременность, тем более благоприятен ее образ жизни в период ожидания ребенка. Женщина, для которой беременность желанная, охотно соблюдает предписания врача и является мотивированным участником лечебно-диагностического процесса. Вместе с тем акушеру-гинекологу с этической точки зрения не всегда уместно уточнять у женщины, встающей на учет по беременности, желанна и запланирована ли данная беременность. Потому в данном исследовании предпринята попытка выявить управляемые факторы, не требующие от акушера-гинеколога изучения дополнительных к имеющимся в кли-

нических протоколах данных, оценка которых может быть применена в качестве скрининговой, а коррекция будет являться малозатратной и результативной мерой профилактики нарушений здоровья беременных, реализуемой технологически в условиях территориальной женской консультации.

Нами была выдвинута и разработана гипотеза о том, что искомые факторы могут быть выявлены и обоснованы при анализе образа жизни беременных и сравнении двух независимых статистических совокупностей женщин с «полярными» медико-поведенческими характеристиками по соблюдению таких основных принципов здорового образа жизни во время беременности, как рациональное питание, отсутствие стрессовых ситуаций, достаточная двигательная активность и пребывание на свежем воздухе, наличие (отсутствие) вредных привычек.

В современных условиях психофизиофилактическая подготовка к родам выходит за пределы уменьшения боли и рассматривается как способ профилактики ряда осложнений, возникающих в течение беременности и родов для матери, плода и новорожденного, и как одна из форм патогенетической терапии. Выявлено положительное влияние психологической коррекции в период гестации, которое проявляется снижением акушерской и соматической патологии, способствует благоприятному течению родов, длительной лактации и повышению мотивации на повторное деторождение [5].

Цели исследования: оценить образ жизни беременных женщин, выявить особенности течения беременности у женщин, имеющих полярные (благоприятные и заведомо неблагоприятные) медико-поведенческие характеристики, и те управляемые факторы, коррекция которых позволит улучшить связанное со здоровьем качество жизни беременных.

Материал и методы

Материалами исследования являлись данные опросов выборочной совокупности беременных женщин в возрасте 18—45 лет, госпитализированных в акушерско-гинекологические отделения стационаров (преимущественно центральных районных больниц) всех областей Республики Беларусь в 2 этапа: июнь — июль 2016 г. (участвовало 472 человека) и июнь — июль 2017 г. (650 человек). На обоих этапах проведения опроса выборочные совокупности

по территориальному распределению отвечали параметрам репрезентативности для Республики Беларусь. Критерий включения — беременность; критерий исключения — отказ женщины от опроса.

Использовали оригинальный опросник, составленный с учетом критериев релевантности, доступности и нейтральности вопросов. Он являлся унифицированным на обоих этапах проведения опроса для следующих смысловых блоков: возрастной состав, материальное и социальное положение, самооценка состояния здоровья, течение беременности, особенности питания. Это позволило изучать указанные факторы в объединенной выборке ($n=1122$ женщины).

На первом этапе опроса отдельное внимание уделяли репродуктивному поведению и репродуктивным установкам женщин, медицинской активности беременных, удовлетворенности медицинской помощью, особенностям употребления алкоголя и табакокурения; на втором — пребыванию на свежем воздухе, физической активности до и во время беременности, уровню знаний женщин в области репродуктивного здоровья.

Для статистической обработки и анализа данных использовали компьютерные программы Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Достоверность различий между двумя независимыми выборками оценивали с помощью критериев χ^2 и Манна — Уитни. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми факторами применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r) и дисперсионный анализ с расчетом критерия Фишера. Результат считали статистически значимым при $p < 0,05$ [6].

Результаты и обсуждение

Самооценка состояния здоровья и образ жизни. Самооценка состояния здоровья является структурным компонентом отношения человека к своему здоровью, косвенно отражает

мотивацию на здоровьесбережение. Оценка беременной женщиной своего здоровья и степени удовлетворенности им представляет собой одну из важнейших составляющих такого понятия, как качество жизни.

Изучение здоровья беременных женщин на основе их субъективного восприятия позволило выяснить, что большинство (64,6%) опрошенных оценили его как удовлетворительное, всего 22,1% — как хорошее и 13,3% — как плохое, 8 женщин затруднились ответить на заданный вопрос.

Средний возраст женщин статистически значимо не различался на обоих этапах опроса и в объединенной выборке составил $27,4 \pm 5,7$ года.

Согласно полученным данным на первом этапе опроса, большинство женщин всех возрастных групп оценивают состояние своего здоровья как «удовлетворительное» (табл. 1).

Наиболее позитивно состояние своего здоровья оценивают женщины в возрастной группе «19 лет и младше», а негативно — в группе «35 лет и старше».

В соответствии с данными, полученными на втором этапе опроса, более половины опрошенных женщин, несмотря на социальное положение, оценивают состояние своего здоровья как удовлетворительное (табл. 2).

В то же время удельный вес безработных женщин, оценивших свое состояние здоровья как плохое, значительно превышает удельный вес женщин других социальных групп, давших аналогичную оценку ($\chi^2=49,5$ при $p < 0,05$). По нашим данным, количество женщин, работающих по найму в частном секторе, являющихся частным предпринимателем и военнослужащих, оценивших свое состояние здоровья как хорошее, превышает количество женщин других социальных групп, давших аналогичную оценку ($\chi^2=9,7$ при $p > 0,05$), что возможно связано с влиянием условий труда.

Таблица 1

Самооценка состояния здоровья женщин в зависимости от их возраста

Возраст	Категория состояния здоровья		
	плохое	удовлетворительное	хорошее
19 лет и младше	3 (9,7%)	18 (58,1%)	10 (32,2%)
20—24 года	13 (10,3%)	89 (70,6%)	24 (19,1%)
25—29 лет	13 (8,4%)	108 (69,2%)	35 (22,4%)
30—34 года	16 (16,8%)	59 (62,1%)	20 (21,1%)
35 лет и старше	17 (28,8%)	28 (47,5%)	14 (23,7%)
Не ответили на вопрос	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
<i>Всего</i>	63 (13,4%)	304 (64,4%)	105 (22,2%)

Таблица 2

Самооценка состояния здоровья женщин в зависимости от их социального положения

Социальное положение	Категория состояния здоровья		
	плохое	удовлетворительное	хорошее
Рабочая государственного предприятия	19 (17,6%)	66 (61,2%)	23 (21,2%)
Служащая	21 (15,1%)	95 (68,4%)	23 (16,5%)
Безработная	19 (26,1%)	41 (56,2%)	13 (17,7%)
Работник сельского хозяйства	7 (16,7%)	26 (61,9%)	9 (21,4%)
Работающая по найму в частном секторе	4 (15,4%)	16 (61,5%)	6 (23,1%)
Работник сферы обслуживания или торговли	22 (19,3%)	73 (64,1%)	19 (16,6%)
Частный предприниматель	8 (12,5%)	41 (64,1%)	15 (23,4%)
Военнослужащая	2 (16,7%)	7 (58,3%)	3 (25,0%)
Учащаяся (студентка)	15 (20,8%)	42 (58,4%)	15 (20,8%)
<i>Всего</i>	117 (18%)	407 (62,6%)	126 (19,4%)

Уровень дохода беременных оказывает значительное влияние на самооценку состояния здоровья ($r=0,38$ при $p<0,05$).

Наличие осложненного течения беременности значимо влияет на самооценку состояния здоровья: у женщин, имевших осложнения в течении беременности (36,6% женщин), среднее значение самооценки состояния здоровья составило 6,82 балла; при отсутствии осложнений — 7,36 балла (критерий Манна — Уитни составил 4,6, $p<0,0001$). Это свидетельствует о соответствии субъективной оценки женщиной своего состояния здоровья объективным показателям.

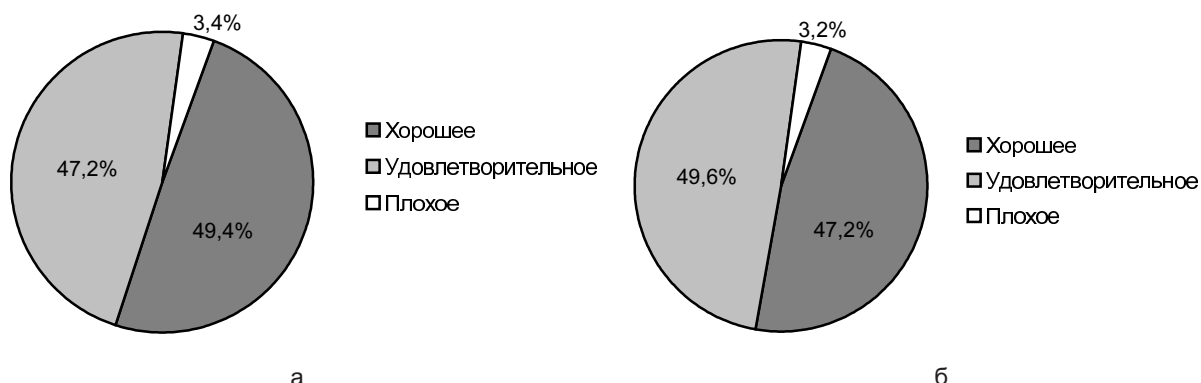
Кроме того, выявлена средняя корреляционная зависимость между частотой выполнения женщиной физических упражнений до и во время беременности ($r=0,33$ при $p<0,05$).

Влияние паритета беременной на образ жизни и самооценку состояния здоровья. В зависимости от паритета выделили две основные группы женщин: 1-я группа — 556 (49,6%) первобеременных; 2-я — 566 (50,4%) повторнородящих. При проведении сравнительного анализа самооценки состояния здоровья у первобеременных и повторнородящих женщин

не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$) (рисунок). По нашим данным, среднее значение самооценки состояния здоровья у первобеременных составило 7,34 балла, у повторнородящих — 7,18 балла.

Известно, что субъективная оценка своего здоровья может рассматриваться как один из показателей, отражающий объективный соматический статус. По результатам сравнительного анализа социально-гигиенической характеристики родильниц в зависимости от их паритета, проведенного М. В. Кулигиной, первородящие женщины по сравнению с повторнородящими чаще оценивали собственное здоровье как «хорошее» (53,4 и 44,9% соответственно, $p<0,02$) и реже — как «удовлетворительное» (46,1 и 54,2% соответственно, $p<0,05$). Неудовлетворительно оценивали состояние собственного здоровья 0,5% первородящих и 1,0% повторнородящих женщин [7].

По данным нашего исследования, как первобеременные, так и повторнородящие женщины одинаково подвержены влиянию табачного дыма (25,9 и 28,9% соответственно; $\chi^2=4,78$ при $p>0,05$).



а б
Самооценка состояния здоровья у первобеременных (а) и повторнородящих (б) женщин

Среди опрошенных женщин впервые попробовали алкоголь в 15—18 лет 63,1% первобеременных и 62,7% повторнобеременных; в 11—14 лет — соответственно 13,1 и 13,2%; в 19 и более лет — соответственно 18,4 и 22,6%; до 10 лет — соответственно 5,4 и 1,5% ($\chi^2=6,7$ при $p<0,001$).

По результатам анкетирования 11,7% первобеременных и 8,8% повторнобеременных употребляли алкоголь в I триместре беременности ($\chi^2=3,6$ при $p>0,05$).

При анализе полученных на втором этапе опроса данных о физической активности первобеременных и повторнобеременных выявлены статистически значимые различия: среди первобеременных большая, по сравнению с повторнобеременными, доля женщин регулярно выполняла физические упражнения до (соответственно 28,4 и 20,8%; $\chi^2=13,6$ при $p<0,05$) и во время (соответственно 15,6 и 11,7%; $\chi^2=14,6$ при $p<0,05$) беременности (табл. 3). В то же время среди повторнобеременных больше, чем среди первобеременных, доля женщин, не выполнявших физические упражнения до (соответственно 37,6 и 25,9%; $\chi^2=13,6$ при $p<0,05$) и во время (соответственно 48,3 и 38,9%; $\chi^2=14,6$ при $p<0,05$) беременности.

Такие значения показателей могут быть связаны с низкой осведомленностью женщин о необходимости выполнения физических упражнений во время беременности. Среди опрошенных не получали от участкового врача — акушера-гинеколога рекомендаций по поводу выполнения физических упражнений во время беременности 23,3% первобеременных и 38,3% повторнобеременных женщин ($\chi^2=18,09$ при $p<0,001$).

Несмотря на то что большинство (59,5% первобеременных и 52,3% повторнобеременных) женщин соблюдали рациональный режим пита-

ния, 7% первобеременных респонденток и 3,4% повторнобеременных не знали о том, что во время беременности нужно соблюдать режим питания ($\chi^2=8,8$ при $p<0,05$).

Медико-социальные особенности групп женщин, имеющих полярные (благоприятные и заведомо неблагоприятные) медико-поведенческие характеристики. Учитывая тот факт, что здоровье человека на 50% обусловлено социальными факторами и индивидуальным образом жизни, можно выделить группу женщин, соблюдающих принципы здорового образа жизни, (рациональное питание, отсутствие вредных привычек и стрессовых ситуаций, достаточная двигательная активность и пребывание на свежем воздухе), и таким образом имеющих благоприятные медико-поведенческие характеристики. Такими характеристиками чаще обладают первобеременные женщины, которые соблюдают рациональный режим питания ($\chi^2=8,8$ при $p<0,05$), имеют лучшее материальное положение ($r=0,38$ при $p<0,05$ между самооценкой состояния здоровья женщин и их материальным положением) и более высокую самооценку состояния здоровья. У респонденток с благоприятными поведенческими характеристиками лучше протекает беременность, и они более физически активны до и во время беременности.

В результате анализа данных проведенного опроса можно выделить противоположную группу женщин с заведомо неблагоприятными медико-поведенческими характеристиками. Такими характеристиками чаще обладают повторнобеременные женщины: они не соблюдают рациональный режим питания ($\chi^2=8,8$ при $p<0,05$), имеют худшее материальное положение ($r=0,38$ при $p<0,05$) и более низкую самооценку состояния здоровья. У женщин с неблагоприятными поведенческими характеристиками хуже протекает

Таблица 3

Физическая активность первобеременных и повторнобеременных женщин

Физическая активность	Первобеременные женщины	Повторнобеременные женщины
До беременности:		
выполняла регулярно	100 (28,4%)	62 (20,8%)
выполняла нерегулярно	161 (45,7%)	124 (41,6%)
не выполняла	91 (25,9%)	112 (37,6%)
Во время беременности:		
выполняла регулярно	55 (15,6%)	35 (11,7%)
выполняла нерегулярно	120 (34,1%)	102 (34,3%)
не выполняла	137 (38,9%)	144 (48,3%)
Не ответили на вопрос	40 (11,4%)	17 (5,7%)
<i>Всего</i>	352 (54,2%)	298 (45,8%)

беременность, и они менее физически активны до и во время беременности.

Управляемые факторы риска нарушения здоровья беременных женщин. Поскольку результаты нашего опроса показали, что самооценка беременными состояния своего здоровья в целом соответствует объективным показателям, то данный фактор был принят в качестве индикатора течения беременности, для того, чтобы установить управляемые факторы риска нарушения здоровья, связанные с образом и условиями жизни.

Выявлено, что самооценка состояния здоровья беременных зависит от их уровня обеспеченности ($r=0,38$), паритета и возраста. Результаты дисперсионного анализа подтвердили влияние таких факторов, как материальное положение ($F=11,47$ при $p<0,001$), регулярная физическая активность до ($F=3,54$ при $p<0,05$) и во время ($F=3,48$ при $p<0,05$) беременности, время пребывания на свежем воздухе ($F=4,63$ при $p<0,05$) и семейное положение ($F=3,02$ при $p<0,05$) на самооценку состояния здоровья беременных женщин.

Таким образом, благоприятные медико-поведенческие характеристики имеют женщины, которые до и во время беременности придерживались основных принципов здорового образа жизни: соблюдение режима питания, достаточная двигательная активность, отсутствие вредных привычек и стрессовых ситуаций. Такие женщины чаще имеют неосложненное течение беременности.

Гипотеза о том, что повторная беременность положительно влияет на ответственное репродуктивное поведение, не подтверждается результатами статистического анализа. С увеличением паритета беременной усиливается ее подверженность влиянию табачного дыма, снижается физическая активность и приверженность принципам рационального питания.

Результаты нашего исследования показали, что занятия лечебной физкультурой являются пока неиспользованным резервом позитивного влияния на самооценку состояния здоровья. Физическая активность — значимый фактор качества жизни и риска нарушений, связанных с беременностью. Регулярные физические нагрузки приводят к снижению уровня депрессии.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что врачу — акушеру-гинекологу территориальной женской консультации следует проводить беседы по здоровому образу жизни

среди женщин на прегравидарном этапе и в период беременности.

Контактная информация:

Елифанова Анна Константиновна — соискатель кафедры общественного здоровья и здравоохранения. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. М. Горького, 80, 230009, г. Гродно. Сл. тел.: +375 152 60-08-09.

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абрамченко В. В., Болотских В. М. Лечебная физкультура в акушерстве и гинекологии. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2007. 200 с. [Abramchenko V. V., Bolotских V. M. *Therapeutic exercise in obstetrics and gynecology*. Sankt-Peterburg: ELBY-SPB; 2007. 200 s. (in Russian)]
2. Кулигина М. В., Комарова И. А. Социально-гигиеническая характеристика женщин в период реализации репродуктивной функции. Репродуктивное здоровье. 2010; 3: 22—8. [Kuligina M. V., Komarova I. A. *Socio-hygienic characteristics of women in the period of the reproductive function*. *Reproduktivnoe zdorovie*. 2010; 3: 22—8. (in Russian)]
3. Знаменская С. И. Коррекция эмоциональных состояний беременных женщин средствами физических упражнений: автореф. ... дис. канд. псих. наук. Санкт-Петербург; 2007. 39 с. [Znamenskaya S. I. *Correction of emotional states of pregnant women by means of physical exercis* [master's thesis]. Sankt-Peterburg; 2007. 39 s. (in Russian)]
4. Фролова О. Г. Медико-социальные аспекты проблемы репродуктивного здоровья женщины. Вестник Российской АМН. 1997; 2: 7—9. [Frolova O. G. *Medical and social aspects of women's reproductive health*. *Vestnik Rossiiskoy AMN*. 1997; 2: 7—9. (in Russian)]
5. Лазарева Н. И. Оптимизация метода психофизио-профилактической подготовки беременных к родам: автореф. ... дис. канд. псих. наук. Смоленск; 2006. 28 с. [Lazareva N. I. *Optimization of the method of psychophysio- prophylactic preparation of pregnant women for childbirth* [master's thesis]. Smolensk; 2006. 28 s. (in Russian)]
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера; 2003. 312 с. [Rebrova O. Yu. *Statistical analysis of medical data: application of the STATISTICA software*. Moscow: Media Sfera; 2003. 312 s. (in Russian)]
7. Извекова Е. В. Гигиеническая оценка питания беременных женщин и меры по его оптимизации (на примере региона Центральной России): автореф. ... дис. канд. биол. наук. Москва; 2009. 26 с. [Izvekova E. V. *Hygienic assessment of nutrition of pregnant women and measures to optimize it (on the example of the Central Russia) region* [master's thesis]. Moscow; 2009. 26 s. (in Russian)]

Поступила 21.03.2019.

Принята к печати 26.04.2019.



¹И. А. КАРПОВ, ¹Н. В. СОЛОВЕЙ, ²В. В. ЩЕРБА, ¹Д. Е. ДАНИЛОВ,
^{1,2}Л. А. АНИСЬКО, ²В. В. РЕШЕТНИК, ^{1,2}Т. А. РОГАЧЕВА

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²Городская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

Внебольничный бактериальный менингит является одним из наиболее тяжелых инфекционных поражений центральной нервной системы, приводящих к летальному исходу даже у ранее здоровых пациентов при неадекватной тактике ведения. Приведен обзор современных принципов диагностики, терапии и профилактики внебольничного бактериального менингита, основанных на последних практических рекомендациях Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и специализированных научных обществ Великобритании, а также личном опыте авторов.

Ключевые слова: внебольничные инфекции, бактериальный менингит, цереброспинальная жидкость, антибактериальная терапия, глюкокортикостероиды

Community-acquired bacterial meningitis is one of the most serious infectious damages of the central nervous system that can quickly lead to death in even previously healthy patients with inadequate treatment. The article provides an overview of the modern principles of diagnosis, treatment, and prevention of community-acquired bacterial meningitis based on the recent practical recommendations of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and of the UK specialized scientific societies as well as the author's personal experience.

Key words: community-acquired infections, bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, antibiotic therapy, corticosteroids.

HEALTHCARE. 2019; 11: 17—31.

UP-TO-DATE RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, THERAPY, AND PREVENTION OF COMMUNITY-ACQUIRED BACTERIAL MENINGITIS

I. A. Karpov, N. V. Solovey, V. V. Shcherba, D. E. Danilov, L. A. Anisko, V. V. Reshetnik, T. A. Rogacheva

Внебольничный бактериальный менингит (ВБМ) является тяжелым инфекционным поражением центральной нервной системы (ЦНС), которое при неадекватных терапевтических мерах способно привести к быстрому летальному исходу даже у ранее здоровых пациентов. Несмотря на постоянно совершенствуемые подходы к диагностике, этиотропной и патогенетической терапии данного состояния, летальность при ВБМ остается неприемлемо высокой, находясь в пределах 10—20% в развитых странах и достигая 54—70% в странах с ограниченными ресурсами [1, 2]. Около 5—40% пациентов, перенесших данное заболевание, могут иметь серьезные резидуальные последствия, существенно снижающие качество жизни [3]. Оптимизация ведения пациентов с ВБМ на основании быстрой клинической диагностики данного состояния, своевременного выполнения люмбальной пункции (ЛП) и правильного выбора микробиологических методов лабораторной расшифровки этиологии процесса, проведения адекватной эмпирической антибактериальной терапии является единственной возможностью помочь большинству пациентов. В настоящей публикации представлен обзор современных принципов диагностики, терапии и профилактики ВБМ, основанных на практических рекомендациях Европейского общества по клинической микро-

биологии и инфекционным болезням (ESCMID) и специализированных научных сообществ Великобритании, опубликованных в 2015—2016 гг. [4, 5], а также личном опыте авторов.

Эпидемиология и этиология ВБМ

ВБМ является повсеместно распространенным заболеванием. В США общая частота данного инфекционного поражения ЦНС колеблется в пределах 2—10 случаев на 100 000 населения в год, существенно варьируя по распространенности среди разных возрастных групп, чаще регистрируется у пациентов, имеющих предрасполагающие факторы [6, 7]. В Европе ежегодно ВБМ переносят около 22 000 пациентов [8]. Наиболее часто ВБМ поражает новорожденных (около 400 на 100 000 в год) и детей до 2 лет (около 20 на 100 000 в год), в меньшей степени взрослых — 1—2 на 100 000 в год [6].

Эпидемиология ВБМ существенно изменилась за последние десятилетия в большинстве регионов мира, что связано в первую очередь с повсеместным внедрением эффективных программ вакцинации против основных возбудителей данного состояния, в частности, конъюгированных вакцин против *Haemophilus influenzae* типа В (*H. influenzae*), *Neisseria meningitidis* серогруппы С (*N. meningitidis*) и *S. pneumoniae* [9].

Результатом этого явилось существенное снижение числа случаев гнойного менингита, вызванных *H. influenzae* и *N. meningitidis* (в регионах, где преобладали менингококки серогруппы С), а также заболеваемости ВБМ у детей и возрастание удельного веса в структуре заболевания взрослых пациентов. Так, в США в 1986 г. около половины случаев ВБМ вызывались гемофильной палочкой, однако повсеместное внедрение вакцины против *H. influenzae* типа В снизило частоту гемофильного менингита к 1995 г. на 94% [10]. В 2003—2007 гг. среди возбудителей гнойного менингита в США преобладали *S. pneumoniae* (58,0%), стрептококки группы В (18,1%) и *N. meningitidis* (13,9%) [7].

Этиология ВБМ определяется возрастом пациента, а также наличием или отсутствием предрасполагающих факторов (табл. 1) [4].

В отсутствие значимой иммуносупрессии ключевыми возбудителями гнойного менингита в популяции являются *S. pneumoniae* и *N. meningitidis*. Большинство случаев ВБМ у взрослых вызывается пневмококком, причем в странах, где широко используется пневмококковая вакцина, наблюдается уменьшение случаев менингитов, вызванных входящими в состав вакцин серотипами *S. pneumoniae*, и увеличение случаев, вызванных невакцинными серотипами возбудителя. Менингококковый менингит встречается преимущественно у подростков и лиц молодого возраста и чаще вызывается *N. meningitidis* серогруппы В. Как и в детской популяции, частота менингококкового менингита у взрослых за последнее десятилетие уменьшилась [11]. Третий по частоте возбудитель ВБМ у взрослых — *L. monocytogenes*, как правило, ассоциирован с пожилым возрастом и иммуносупрессией [12]. *H. influenzae* и *S. aureus* вызывают 1—2% ВБМ у взрослых и в большинстве случаев связаны со специфическими состояниями, такими как острый средний отит и риносинусит (*H. influenzae*) или инфекционный эндокардит (*S. aureus*).

В то же время спектр этиологически значимых агентов ВБМ может существенно различаться у лиц с иммуносупрессией и другими предрасполагающими факторами. Так, частота возникновения пневмококкового менингита увеличивается у пациентов после спленэктомии, с хроническими заболеваниями почек и печени, ВИЧ-инфекцией, хроническим злоупотреблением алкоголя, гипогаммаглобулинемией, сахарным диабетом, у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию [13—16]. Дефицит системы комплемента является хорошо распознанным факто-

ром риска менингококкового менингита [17]. Факторы риска развития ВБМ, вызванного *H. influenzae*, у взрослых включают сахарный диабет, алкоголизм, спленэктомию или гипоспленизм, множественную миелому, гипогаммаглобулинемию [13]. *L. monocytogenes* вызывает поражения нервной системы преимущественно у лиц старше 60 лет либо имеющих приобретенную иммуносупрессию (сахарный диабет, онкозаболевания, прием иммуносупрессантов и т.д.) [12].

Схожее распределение этиологически значимых агентов ВБМ наблюдается и в стационарах Республики Беларусь. Так, среди пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую инфекционную больницу (ГКИБ) г. Минска с 2011 по 2015 г. с диагнозом ВБМ, этиологию удалось установить у 70% (27,5% — *S. pneumoniae*, 26,3% — *N. meningitidis*, 3,8% — *S. aureus*, по 2,5% — *L. monocytogenes* и *H. influenzae*). В единичных случаях из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с ВБМ выделялись другие возбудители: *K. pneumoniae*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Streptococcus plura-minalium*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus porcinus* и *S. simulans*, однако, как правило, у всех таких пациентов имелись предрасполагающие факторы (профессиональный анамнез, ВИЧ-инфекция, медикаментозная иммуносупрессия, злоупотребление алкоголем).

Клиническая диагностика внебольничного бактериального менингита

Многочисленные исследования оценивали клинические проявления ВБМ [18—22]. Показано, что головная боль, лихорадка, ригидность затылочных мышц и нарушение уровня сознания являются частыми симптомами на момент госпитализации пациента с ВБМ (табл. 2).

Классическую триаду (лихорадка, ригидность затылочных мышц и нарушение уровня сознания) регистрировали лишь у 41—51% пациентов. Петехиальная сыпь, обнаруживаемая у 20—52% пациентов, в 90% случаев была ассоциирована с менингококковой этиологией ВБМ. Ни один из вышеперечисленных клинических симптомов не демонстрировал высокую чувствительность для диагностики ВБМ. Проведенный анализ всех случаев ВБМ у пациентов, госпитализированных в ГКИБ г. Минска в 2011—2015 гг., показал, что до госпитализации головная боль отмечалась у 89,5%, тошнота — у 28,4%, рвота — у 58,1%, лихорадка свыше 37,5°C — у 98,4% пациентов,

Таблица 1

Этиология ВБМ в зависимости от возраста пациентов

Фактор	Спектр наиболее вероятных возбудителей ВБМ
Дети до 6 нед жизни	<i>Streptococcus agalactiae</i> (58%), <i>Escherichia coli</i> (21%), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (4%), <i>Listeria monocytogenes</i> (2%), другие возбудители (16%)
Дети старше 6 нед жизни	<i>Neisseria meningitidis</i> (50%), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (37%), <i>Haemophilus influenzae</i> (5%), другие возбудители (8%)
Взрослые (с наличием и без наличия предрасполагающих факторов)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (53%), <i>Neisseria meningitidis</i> (27%), <i>Listeria monocytogenes</i> (4%), <i>Haemophilus influenzae</i> (3%), другие возбудители (13%)

Таблица 2

Клинические признаки ВБМ у взрослых пациентов на момент поступления в стационар

Симптом	Нидерланды 1998—2002 (n=696)	Франция 2001—2004 (n=60)	Испания 1996—2010 (n=295)	Исландия 1975—1994 (n=119)	Дания 1989—2010 (n=172)
Головная боль	87%	87%	—	—	58%
Тошнота/ рвота	74%	—	45%	—	—
Ригидность затылочных мышц	83%	—	69%	82%	65%
Сыпь	26%	—	20%	52%	—
Лихорадка (>38,0 °С)	77%	93%	95%	97%	87%
Нарушение уровня сознания	69%	30%	54%	66%	68%
Кома	14%	—	7%	13%	16%
Очаговый неврологический дефицит	34%	23%	15%	—	21%
Лихорадка + ригидность затылочных мышц + нарушение уровня сознания	44%	—	41%	51%	45%

сыпь — у 17,5% (у 85,7% она была геморрагической, у 14,3% — не геморрагической), при этом у всех пациентов геморрагический характер сыпи связан с менингококковой этиологией процесса ($p=0,011$). На момент госпитализации головная боль отмечалась у 89,6%, тошнота — у 28,4%, рвота — у 32,5%, лихорадка свыше 37,5°С — у 96,8% пациентов, сыпь — у 32,5% (у 80,8% — геморрагическая, у 19,2% — не геморрагическая).

Результаты исследований, изучавших диагностическую значимость объективно выявляемых менингеальных знаков (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского), продемонстрировали их низкую чувствительность для распознавания ВБМ (чувствительность ригидности затылочных мышц — 31%, симптом Кернига — 11%, симптом Брудзинского — 9%), вследствие чего отсутствие у пациента выявляемых менингеальных знаков не позволяло исключить вероятность развития гнойного менингита [23]. У пациентов, госпитализированных с ВБМ в ГКИБ г. Минска, на момент поступления ригидность затылочных мышц выявлена у 86,3%, симптом Кернига — у 63,7%, очаговая неврологическая симптоматика — у 15,0%. Ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига одновременно определялись у 62,5% (50/80) пациентов, у 12,5% (10/80) пациентов с ВБМ оба менингеальных знака были отрицательными (из них у 5 пациентов этиология менингита не установлена, у 3 пациентов — *N. meningitidis*, у 2 пациентов — *S. pneumoniae*).

Таким образом, у взрослых пациентов с ВБМ классические клинические проявления могут отсутствовать либо быть стертыми. Поэтому бактериальный менингит не должен исключаться только на основании отсутствия классических симптомов. Тактически оправдано при любом подозрении на наличие менингита, как гнойного, так и асептического, имеющего значительно более стертую клиническую симптоматику, выполнять диагностическую ЛП для окончательного уточнения диагноза.

Проведенный в ГКИБ г. Минска анализ всех случаев ВБМ за 2011—2015 гг. показал, что диагноз «менингит» или «менингококковая инфекция» без дифференциации ее клинической формы на догоспитальном

этапе был выставлен у 73,8% (59/80) пациентов, у остальных 26,2% (21/80) в качестве направительных диагнозов фигурировали «острый гастроэнтерит» (3), «ОРВИ» (11), «лакунарная ангина» (2), «лихорадка неясной этиологии» (2), «грипп» (2), «рожа» (1). И лишь у 13,8% пациентов на догоспитальном этапе диагноз формулировался как «гнойный менингит». Однако, несмотря на традиционно высокую настороженность в отношении данной патологии на уровне приемного отделения, ошибки отмечались и на этапе госпитализации пациентов. Так, правильный диагноз на уровне приемного покоя был установлен у 86,3% (69/80) пациентов, 13,7% (11/80) первоначально госпитализировались с диагнозами «пневмония» (2), «острый тонзиллит» (2), «ОРВИ» (4), «острый гастроэнтерит» (2), «пищевая токсикоинфекция» (1). Данные особенности указывают на разнообразный спектр клинических проявлений у пациентов с ВБМ, которые могут имитировать другие нозологии, поэтому от врачей первичного звена требуется постоянная настороженность и проведение дифференциальной диагностики, учитывающей вероятность инфекционного поражения ЦНС.

Многим пациентам с предполагаемым ВБМ впоследствии (после дообследования) ставился альтернативный диагноз, чаще всего асептический менингит [24]. С целью помочь клиницистам дифференцировать бактериальный и асептический менингит предложены многочисленные диагностические алгоритмы, как правило, включающие балльную оценку риска ВБМ на основании показателей ЦСЖ и клинических признаков заболевания [4]. В то же время ни один из опубликованных на сегодня диагностических алгоритмов не обладал 100% чувствительностью при валидации на независимой когорте, что указывает на то, что бактериальный менингит у пациентов может быть потенциально не диагностирован при использовании любого из них. Поэтому применение диагностических алгоритмов может быть полезным для определения тактики ведения отдельных пациентов с предполагаемым острым ВБМ, но, когда рассматривается вопрос об инициации эмпирической антибиотикотерапии и назначении патогенетической терапии, ключевой остается клиническая оценка состояния пациента.

Лабораторная диагностика ВБМ

Диагноз ВБМ не может быть верифицирован без выполнения ЛП и лабораторного исследования ЦСЖ. Характерные изменения в ЦСЖ и положительный результат бактериологического посева позволяют подтвердить предполагаемый диагноз, а также осуществить определение антибиотикочувствительности выделенного возбудителя. Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму, реакция латекс-агглютинации, иммунохроматографические экспресс-тесты и полимеразная цепная реакция являются дополнительными методами этиологической расшифровки ВБМ, причем их ценность становится особенно значимой при отрицательном результате бактериологического исследования.

Классические отклонения показателей ЦСЖ при ВБМ у взрослых пациентов включают мутный, белесоватый или желтоватый ее вид (оценивается макроскопически), повышенное давление (250—500 мм вод.ст. при выполнении ЛП), плеоцитоз (выше $1000 \cdot 10^6/\text{л}$) с превалированием нейтрофилов (вплоть до 100%), повышенный белок (более 1,0 г/л) и сниженный уровень глюкозы (соотношение глюкоза ликвора: глюкоза крови менее 0,4) [3]. При анализе результатов первой ЛП пациентов с ВБМ, госпитализированных в ГКИБ г. Минска, отмечены следующие отклонения в ЦСЖ: медиана плеоцитоза $1724 \cdot 10^6/\text{л}$ (межквартильный размах 365,5—4655,0 $\cdot 10^6/\text{л}$, минимум $15 \cdot 10^6/\text{л}$, максимум $35840 \cdot 10^6/\text{л}$), медиана содержания нейтрофилов 92,5% (межквартильный размах — 75,3—98,0%), медиана белка 1,64 г/л (межквартильный размах 0,79—3,13 г/л), медиана глюкозы 2,5 ммоль/л (межквартильный размах 1,05—3,80 ммоль/л).

Однако вышеперечисленные изменения в ЦСЖ не обязательно встречаются у всех пациентов с ВБМ. Так, в одной из работ установлено, что у 5% из 153 пациентов с культурально-верифицированным пневмококковым менингитом цитоз ЦСЖ был менее $10 \cdot 10^6$ кл./л, у 17% — менее $100 \cdot 10^6$ кл./л [25]. В другом исследовании среди 258 пациентов с выделенной *N. meningitidis* из ЦСЖ у 19% пациентов отмечался плеоцитоз менее $1000 \cdot 10^6$ кл./л, у 5 (17%) пациентов состав ЦСЖ был абсолютно нормальным [26]. В проспективной когорте, состоящей из 62 пациентов с листериозным менингитом, 26% также имели отклонения в ЦСЖ, не типичные для гнойного менингита [12]. Частое отсутствие характерных патологических изменений в ЦСЖ при выделении культуральным методом из нее возбудителя встречается при неонатальных менингитах. Так, у 146 новорожденных с неонатальным менингитом, вызванным *S. agalactiae*, нормальный состав ЦСЖ был отмечен у 6% пациентов [27]. У 95 новорожденных с бактериологически верифицированным менингитом плеоцитоз ЦСЖ менее $3 \cdot 10^6/\text{л}$ отмечался у 10% пациентов, а медиана плеоцитоза составила $6 \cdot 10^6/\text{л}$ (межквартильный размах 2— $15 \cdot 10^6/\text{л}$) [28]. Таким образом, следует помнить, что при неонатальном менингите плеоцитоз ЦСЖ, уровень глюкозы и общий уровень белка часто находятся в пределах нормы или только слегка изменены, что

диктует необходимость выполнения дополнительных микробиологических исследований для окончательного исключения вероятности бактериального менингита при соответствующей клинической симптоматике. Большинство работ демонстрирует как у детей, так и у взрослых наличие классических изменений в ЦСЖ (высокий плеоцитоз, превалирование нейтрофилов, повышенный уровень белка, сниженный уровень глюкозы) у более 90% пациентов. Однако редко встречающийся нормальный состав ЦСЖ при ВБМ требует дальнейшего дообследования пациентов альтернативными лабораторными методами.

Определение лактата в ЦСЖ является дешевым и быстро выполнимым тестом, обладающим хорошими диагностическими характеристиками для верификации ВБМ [23]. Согласно результатам двух опубликованных метаанализов, включавших 25 исследований с 1692 пациентами и 31 исследование с 1885 пациентами соответственно, чувствительность определения лактата в ЦСЖ для диагностики гнойного менингита составила 93% (95% ДИ (89—96%)) и 97% (95% ДИ (95—98%)), а специфичность — 96% (95% ДИ (93—98%)) и 94% (95% ДИ (93—96%)) соответственно [29, 30]. Авторы данных метаанализов подчеркивают, что определение лактата в ЦСЖ обладало большей диагностической точностью для выявления гнойного менингита по сравнению с определением плеоцитоза. В то же время у лиц, получавших до выполнения ЛП системную антибактериальную терапию, определение лактата в ЦСЖ обладало меньшей чувствительностью (49%) по сравнению с пациентами, которые не получали антибиотики до исследования (98%) [30]. Следует помнить, что данный маркер не является абсолютно специфичным. Например, описаны случаи повышения лактата ЦСЖ у лиц с герпетическим энцефалитом, а также при судорожном синдроме [31, 32]. Таким образом, концентрация лактата в ЦСЖ обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для дифференциации бактериального и асептического менингитов. Значимость показателя лактата в ЦСЖ невелика у пациентов, получавших перед исследованием антибактериальную терапию, а также при некоторых других заболеваниях ЦНС.

Обязательными лабораторными исследованиями при подозрении на ВБМ, помимо изучения состава ЦСЖ, являются ее бактериоскопия с окраской по Граму и бактериологический посев жидкости. Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму — быстрый, дешевый и валидированный метод этиологической расшифровки ВБМ, обладающий высокой специфичностью и вариабельной, часто невысокой, чувствительностью в зависимости от выявляемого микроорганизма. Диагностическая точность данного метода лишь незначительно снижается у пациентов, получавших антибиотик до выполнения ЛП, что очень важно в клинических условиях, так как в этом случае результат культурального исследования ЦСЖ часто отрицательный [13]. Так, анализ данных обследования 481 ребенка с ВБМ в Дании продемонстрировал снижение диагностической точности бактериоскопии ЦСЖ с 56

до 52% у детей, получавших и не получавших антибиотик до исследования соответственно. Среди 245 детей в США диагностическая точность бактериоскопии ЦСЖ была практически сопоставимой у детей, получивших и не получивших антибиотик до выполнения ЛП, составляя 63% и 62% соответственно [33]. Суммарная диагностическая мощность метода составляла 25—35% для листериозного менингита, 50% — для гемофильного, 70—90% — для менингококкового и около 90% — для пневмококкового [13]. Качество и скорость выполнения бактериоскопии ЦСЖ с окраской по Граму зависит от логистики стационара и опыта исполнителя, достигая практически 100% специфичности при оптимальных условиях [34].

Бактериологический посев ЦСЖ является важнейшим исследованием, позволяющим не только выделить этиологически значимый микроорганизм, окончательно верифицировав таким образом диагноз, но и определить его чувствительность к антибиотикам, что особенно важно в регионах с растущей проблемой антибиотикорезистентности пневмококка и гемофильной палочки. В ретроспективном исследовании с участием 875 пациентов с плеоцитозом ЦСЖ более 1000/мкл и/или более 80% нейтрофилов результат культурального исследования ЦСЖ был позитивным у 85% пациентов (у 96% — с гемофильным, у 87% — с пневмококковым, у 82% — с менингококковым менингитом), если до выполнения ЛП они не получали антибактериальную терапию [35]. В другом ретроспективном исследовании 231 ребенка с ВБМ из 82% образцов ЦСЖ был выделен этиологически значимый возбудитель [33]. Результаты ретроспективного анализа, проведенного в Бразилии, включавшего 3973 пациента, продемонстрировал меньшую диагностическую мощность культурального исследования ЦСЖ: результат был позитивен лишь у 67% пациентов [36]. В случае, если пациент уже получал системную антибактериальную терапию до выполнения бактериологического посева ЦСЖ, чувствительность метода существенно снижалась. В двух больших когортных исследованиях установлено уменьшение частоты позитивной культуры ЦСЖ с 66 до 62% и с 88 до 70% в случаях, когда пациент получал хотя бы одну дозу антибиотика до выполнения ЛП [33, 35]. J. Kaperaue и соавт. показали, что если ЛП выполнялась до назначения антибактериальной терапии, результат бактериологического исследования ЦСЖ был положительным у 97% пациентов, после начала пероральной и парентеральной антибактериальной терапии снижался до 67 и 30% соответственно, при этом ни у одного пациента не получен положительный результат культурального исследования ЦСЖ через 3 ч и более от момента инициации парентеральной антибактериальной терапии [37]. Таким образом, бактериологический посев ЦСЖ может быть позитивен у 60—95% пациентов с ВБМ. Предшествующая терапия антибиотиками уменьшает продуктивность метода на 10—40%, особенно в случаях парентерального введения антибиотика. Однако при невозможности быстро выполнить ЛП (например, имеются противопока-

зания для ее выполнения, либо диагноз ВБМ предположен на догоспитальном этапе), приоритет отдается как можно более раннему назначению антибактериальной терапии, несмотря на ожидаемое снижение диагностической точности микробиологических методов диагностики (прерогатива терапии перед диагностикой).

Помимо культурального исследования ЦСЖ, у всех пациентов с ВБМ обязательно следует выполнять бактериологический посев крови. Данный метод является особенно ценным для тех пациентов, у которых результат культурального исследования ЦСЖ впоследствии окажется негативным или посев выполняется после инициации системной антибактериальной терапии (вследствие ее начала на догоспитальном этапе либо из-за наличия у пациента противопоказаний к выполнению ЛП на момент поступления в стационар). Результативность метода варьирует в зависимости от этиологического агента ВБМ, составляя около 75% для пневмококка, 50—90% — для гемофильной палочки и 40—60% — для менингококка [13]. Эффективность бактериологического посева крови снижается в среднем на 20%, если перед забором образца пациенту уже вводился антибиотик [33].

Реакция латекс-агглютинации, до сих пор широко распространенная в ряде клинических лабораторий, является быстрым, легко осуществимым и весьма дорогостоящим методом диагностики и может быть полезной в условиях, где малодоступны традиционные методы расшифровки диагноза ВБМ [38]. В то же время чувствительность и специфичность данного метода часто являются субоптимальными. Так, в зависимости от этиологически значимого агента, чувствительность латекс-агглютинации в различных исследованиях варьировала в пределах 22—93% для *N. meningitidis*, 59—100% — для *S. pneumoniae*, 78—100% — для *H. influenzae* [13]. Данный метод не превышал результативность обследования по сравнению со стандартными диагностическими подходами, если перед выполнением ЛП проводилась антибактериальная терапия, он также обладал крайне низкой чувствительностью (около 7%) при культурально-негативном ВБМ [39, 40]. Кроме того, частота ложноположительных результатов при использовании латекс-агглютинации может достигать 54% [41]. Таким образом, латекс-агглютинация не обладает достаточной эффективностью в диагностике ВБМ.

Гораздо большую диагностическую ценность может иметь использование иммунохроматографической детекции антигенов *S. pneumoniae* в ЦСЖ. Согласно результатам двух крупных исследований, включавших 450 и 1179 детей с предполагаемым ВБМ, использование данного метода продемонстрировало соответственно 100% и 98,6% чувствительность и 100% и 99,3% специфичность при диагностике пневмококкового менингита [42, 43]. Иммунохроматографическая детекция антигенов *S. pneumoniae* в ЦСЖ позволила верифицировать диагноз у 30% пациентов с отрицательным результатом бактериологического посева ЦСЖ, обладая большей чувствительностью

по сравнению с культуральным исследованием и реакцией латекс-агглютинации.

Различные исследования оценивали роль молекулярно-генетических методов, прежде всего полимеразной цепной реакции (ПЦР) в этиологической диагностике ВБМ. Чувствительность ПЦР ЦСЖ для *S. pneumoniae* составляла 79—100%, для *N. meningitidis* — 91—100%, для *H. influenzae* — 67—100%, специфичность — 95—100% для всех микроорганизмов [23]. Данный метод уже прочно вошел в арсенал диагностических лабораторий крупных центров и позволяет в большей степени расшифровывать этиологию ВБМ по сравнению с культуральным исследованием ЦСЖ и бактериоскопией. Так, у 33% из 409 пациентов с ВБМ в Буркина-Фасо этиология была верифицирована только с помощью ПЦР при отрицательных результатах остальных методов лабораторной диагностики [44]. Согласно данным референс-центра по менингококковой инфекции в Великобритании, 57% (1099/1925) инвазивных менингококковых инфекций были подтверждены только методом ПЦР [45]. Схожие результаты получены в Испании, где 24,5% (46/188) случаев инвазивной менингококковой инфекции верифицированы только методом ПЦР [46]. Ценность ПЦР ЦСЖ и крови особенно значима для этиологической расшифровки диагноза у пациентов, начавших получать антибактериальную терапию до выполнения ЛП, так как и гемокультура, и бактериологический посев ЦСЖ в этих случаях малорезультативны. Для получения положительного результата ПЦР не требуется сохранение жизнеспособного возбудителя в организме и биологического образце, достаточно лишь его генетического материала, что позволяет использовать молекулярно-генетические методы для уточнения этиологии процесса даже у лиц, получавших антибактериальную терапию в течение нескольких дней до выполнения ЛП. Однако данный метод диагностики имеет и свои ограничения. ПЦР может выявлять только заранее определенный спектр микроорганизмов, не позволяет в полной мере определять чувствительность к антибиотикам, а чувствительность и специфичность метода напрямую зависят от точности и актуальности генетических мишеней, используемых производителем диагностических тест-систем. Таким образом, у пациентов с отрицательным результатом культурального исследования ЦСЖ этиологически значимый микроорганизм может быть идентифицирован методом ПЦР и, возможно, иммунохроматографическим методом детекции антигенов.

У пациентов ГКИБ г. Минска проведен сравнительный анализ применения бактериологических исследований крови и ЦСЖ, а также ПЦР крови и ЦСЖ для определения этиологии пневмококкового и менингококкового менингитов. Так, у 8 пациентов с ВБМ, вызванным *N. meningitidis*, которым выполнялись все четыре метода обследования одновременно, ПЦР ЦСЖ на ДНК *N. meningitidis* была положительной у 8, ПЦР крови — у 7, рост менингококка в ЦСЖ выявлен также у 7, в гемокультуре — у 5 па-

циентов. У 6 лиц с пневмококковым менингитом ПЦР ЦСЖ на ДНК *S. pneumoniae* являлась положительной у 6, ПЦР крови — у 3, бактериологический посев ЦСЖ позволил выделить возбудитель только у 3 пациентов, крови — у 2 пациентов. Данные результаты подтверждают необходимость доступности ПЦР ЦСЖ и крови как рутинного метода этиологической диагностики ВБМ для всех стационаров, особенно велика их роль в отношении труднокультивируемых патогенов.

Для диагностики ВБМ, а также дифференциации между бактериальным и небактериальным генезами могут использоваться провоспалительные биомаркеры крови, в первую очередь С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин. Несколько ретроспективных исследований показали, что уровни СРБ и прокальцитонина обладают высокой разрешающей способностью при дифференциации бактериального и вирусного менингитов у детей [47, 48]. В исследовании 507 детей уровень СРБ более 40 мг/л обладал 96% чувствительностью и 93% специфичностью для диагностики ВБМ [47]. В двух недавно опубликованных метаанализах, включавших 9 (725 пациентов) и 22 (2058 пациентов) исследования соответственно, показана высокая чувствительность (90% и 95%) и специфичность (98% и 97%) определения прокальцитонина в сыворотке крови для дифференциации бактериального и вирусного менингитов, при этом диагностические характеристики прокальцитонина существенно превосходили аналогичные показатели для СРБ [49, 50]. Согласно рекомендациям Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), у детей с менингитом повышенные уровни СРБ и прокальцитонина крови ассоциированы с бактериальными инфекциями, однако диагностику бактериального менингита нельзя осуществлять только на результатах данных тестов, что касается взрослых, рекомендации по применению провоспалительных биомаркеров не приводятся [4]. В практических рекомендациях Великобритании предлагается исследовать прокальцитонин у всех пациентов с подозрением на менингит, если данное исследование является доступным [5].

Противопоказания для выполнения ЛП и роль нейровизуализации в диагностике ВБМ

Существенным моментом при определении тактики ведения пациента с ВБМ является исключение возможных противопоказаний к выполнению немедленной ЛП. С одной стороны, ЛП — неотъемлемый метод диагностики ВБМ, позволяющий подтвердить диагноз, установить этиологию процесса и определить чувствительность выделенного патогена к антибиотикам. С другой, в очень редких случаях данная процедура может сопровождаться жизнеугрожающими осложнениями вплоть до вклинения головного мозга при наличии дислокации мозговых структур из-за объемных интракраниальных образований или выраженного синдрома отека-набухания. В 19 исследованиях сообщается о 74 пациентах с гнойным

менингитом, у которых вклинение головного мозга имело временную связь с выполнением ЛП [4]. Однако точную причинную взаимосвязь между этими двумя состояниями установить крайне сложно, поскольку вклинение головного мозга может случиться и при естественном течении ВБМ, независимо от выполнения (невыполнения) ЛП. Риск осложнений при ЛП можно уменьшить при своевременной диагностике состояний, сопровождающихся дислокацией структур головного мозга (абсцесс мозга, субдуральная эмпиема, массивные инфаркты мозга) с помощью нейровизуализации [23, 51]. В то же время проведение нейровизуализации, особенно без показаний, по данным некоторых авторов, часто приводит к задержке инициации антимикробной терапии, что в свою очередь связано с неблагоприятными исходами заболевания [52, 53]. Выявлено, что у 235 взрослых с предполагаемым ВБМ наличие интракраниальных объемных образований головного мозга сопровождалось характерными клиническими признаками [51]. На основании этого эксперты ESCMID разработали ряд клинических критериев, которые служат показанием для выполнения компьютерной томографии головного мозга до выполнения ЛП. Настоятельно рекомендуется выполнять нейровизуализационное исследование перед выполнением ЛП у пациентов с очаговым неврологическим дефицитом (исключая парезы черепных нервов); впервые возникшими судорогами; выраженным нарушением уровня сознания (менее 10 баллов по шкале Глазго); тяжелым иммунодефицитным состоянием.

У пациентов, не имеющих вышеперечисленных признаков, рутинное выполнение нейровизуализации перед ЛП не рекомендуется. Другими противопоказаниями для выполнения ЛП являются выраженные нарушения коагуляции, инфекции кожи и мягких тканей в месте выполнения ЛП, нестабильность гемодинамики (ЛП выполняется пациенту после стабилизации жизненно важных показателей).

В практических рекомендациях Великобритании впервые даны пояснения, касающиеся особенностей выполнения ЛП у пациентов с ВБМ и сопутствующей гипокоагуляцией [5]. Если пациент получает профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов (НМГ), ЛП должна проводиться не ранее 12 ч после введения последней дозы препарата. Инициация НМГ в профилактической дозе возможна не ранее 4 ч от момента осуществления ЛП. Если пациент получает терапевтическую дозу НМГ, ЛП должна проводиться не ранее 24 ч после введения последней дозы. Нефракционированный гепарин в терапевтической дозе внутривенно может быть введен уже через 1 ч после ЛП. У пациентов, получающих варфарин, ЛП не должна осуществляться, пока МНО не станет менее 1,4. У пациентов, получающих аспирин, противопоказания к проведению ЛП отсутствуют. У пациентов, получающих клопидогрель, ЛП должна быть отсрочена на 7 дней или пока не будет введен десмопрессин, или не осуществлена трансфузия тромбоцитов. У пациентов с тромбоцитопенией ЛП не должна выпол-

няться при уровне тромбоцитов менее $40 \cdot 10^9/\text{л}$ или при их стремительном падении.

Результаты 2 проспективных и 6 ретроспективных исследований, в которых оценивалось влияние времени первого введения антибиотика на клинические исходы ВБМ, продемонстрировали, что задержка с назначением антимикробной терапии у пациентов с гнойным менингитом строго коррелирует с вероятностью неблагоприятного исхода [52, 53]. Анализ когорты пациентов с ВБМ в Швеции показал, что задержка назначения адекватной антибактериальной терапии связана с увеличением летальности на 12,6% за каждый час отсрочки введения антибиотика, что даже превосходит аналогичные показатели для пациентов с септическим шоком, где каждый час отсрочки адекватной антибиотикотерапии сопровождается увеличением летальности в среднем на 8% [54]. Таким образом, настоятельно рекомендуется начинать антибактериальную терапию как можно раньше всем пациентам с острым бактериальным менингитом. Время до введения антибиотика не должно превышать 1 ч. В случаях, когда осуществление ЛП задерживается, например, вследствие выполнения нейровизуализации, эмпирическая терапия должна быть инициирована немедленно на основании клинического предположения, даже если окончательный диагноз не установлен.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) головного мозга не позволяют убедительно подтвердить или исключить менингит, поэтому их роль для диагностики ВБМ является крайне ограниченной. Данные методы показаны лишь для исключения возможных противопоказаний к ЛП, а также в диагностике первичных очагов инфекций (синусита, мастоидита) и вторичных гнойных осложнений (субдуральная эмпиема, абсцесс мозга и т.д.), часто требующих срочных хирургических вмешательств.

Антибактериальная терапия ВБМ. Эмпирический выбор антибактериальной терапии определяется прежде всего возрастом пациента, эпидемиологией антибиотикорезистентности ключевых возбудителей ВБМ в конкретном регионе, а также наличием у пациента факторов риска, сопутствующей патологии либо инвазивных лечебно-диагностических вмешательств в ближайшем анамнезе, ассоциированных с более редкими возбудителями ВБМ (табл. 3) [4].

После получения результатов дообследования пациента с ВБМ, при выделении этиологически значимого агента и определении его чувствительности к антибиотикам возникает необходимость проводить коррекцию антибактериальной терапии (табл. 4).

S. pneumoniae на сегодняшний день — самый распространенный возбудитель ВБМ у взрослых и второй по частоте у детей после неонатального возраста. Сниженная чувствительность *S. pneumoniae* к пенициллину и цефалоспорином III поколения является растущей проблемой в мире, хотя частота резистентности существенно варьирует между странами [8]. Например, распространенность сниженной

Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничного бактериального менингита

Группа пациентов	Стандартная терапия		Режимы дозирования
	<i>S. pneumoniae</i> со сниженной чувствительностью к пенициллину	<i>S. pneumoniae</i> с природной чувствительностью к пенициллину	
Новорожденные до 1 мес жизни	Амоксициллин*/ампициллин/пенициллин + цефотаксим или амоксициллин/ампициллин + аминогликозид		Возраст < 1 нед: цефотаксим 50 мг/кг каждые 8 ч; ампициллин/амоксициллин 50 мг/кг каждые 8 ч; гентамицин 2,5 мг/кг каждые 12 ч Возраст 1—4 нед: ампициллин 50 мг/кг каждые 6 ч; цефотаксим 50 мг/кг каждые 6—8 ч; гентамицин 2,5 мг/кг каждые 8 ч; тобрамицин 2,5 мг/кг каждые 8 ч; амикацин 10 мг/кг каждые 8 ч
Дети от 1 мес до 18 лет	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин	Цефотаксим или цефтриаксон	Ванкомицин 10—15 мг/кг каждые 6 ч до достижения остаточной сывороточной концентрации 15—20 мкг/мл; рифампицин 10 мг/кг каждые 12 ч (до 600 мг/сут); цефотаксим 75 мг/кг каждые 6—8 ч; цефтриаксон 50 мг/кг каждые 12 ч (максимум 2 г каждые 12 ч)
Взрослые от 18 до 50 лет	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин	Цефотаксим или цефтриаксон	Цефтриаксон 2 г каждые 12 ч или 4 г каждые 24 ч; цефотаксим 2,0 г каждые 4—6 ч; ванкомицин 10—20 мг/кг каждые 8—12 ч до достижения остаточной сывороточной концентрации 15—20 мкг/мл; рифампицин 300 мг каждые 12 ч
Взрослые старше 50 лет или от 18 до 50 лет + факторы риска <i>L. monocytogenes</i> **	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин + амоксициллин* или ампициллин или пенициллин	Цефотаксим или цефтриаксон + амоксициллин* или ампициллин или пенициллин	Цефтриаксон 2 г каждые 12 ч или 4 г каждые 24 ч; цефотаксим 2,0 г каждые 4—6 ч; ванкомицин 10—20 мг/кг каждые 8—12 ч до достижения остаточной сывороточной концентрации 15—20 мкг/мл; рифампицин 300 мг каждые 12 ч; амоксициллин или ампициллин 2 г каждые 4 ч

*В некоторых странах (например, в Великобритании) зарегистрированы инъекционные формы амоксициллина. Данная лекарственная форма отсутствует в Республике Беларусь.

**Сахарный диабет, прием иммуносупрессивных лекарственных средств, онкопатология и другие состояния, сопровождающиеся иммуносупрессией.

чувствительности инвазивных изолятов пневмококка к бензилпенициллину в Бельгии, Нидерландах, Великобритании, Дании и Германии составляет 1—6%, в то время как в Испании, Франции, Румынии, Хорватии и Польше данный показатель может достигать 20—50% (данные ECDC из отчета EARS-Net за 2014 г.). Поэтому до получения результатов определения антибиотикочувствительности *S. pneumoniae* антибактериальная терапия ВБМ должна основываться на локальных данных о резистентности микроорганизма в регионе. Согласно результатам многоцентрового исследования ПеГАС-III, проведенного в Российской Федерации, резистентность пневмококка отмечалась в 11,2% к пенициллину (промежуточная резистентность 9,1%), в 0,4% — к амоксициллину и амоксициллин/клавуланату, в 1,0% случаев — к цефтриаксону (промежуточная резистентность 0,4%), 0% —

к эртапенему [55]. За последние годы в Республике Беларусь среди пациентов с ВБМ зафиксированы случаи выявления *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину и даже единичные случаи с резистентностью к цефтриаксону. Вероятно, на сегодняшний день проблема инвазивных цефтриаксон-резистентных пневмококков в странах СНГ не является чрезмерной, однако в каждом конкретном случае лечения ВБМ необходимо получить результаты антибиотикочувствительности, что позволит своевременно скорректировать неэффективную антибиотикотерапию.

В последние десятилетия наблюдается пропорциональное увеличение сниженной чувствительности к бензилпенициллину у *N. meningitidis*, варьирующее в европейских странах от менее 10% (Польша, Чехия) до более 50% (Испания) [56]. Несмотря на наличие

Таблица 4

Этиотропная антибактериальная терапия внебольничного бактериального менингита¹

Микроорганизм	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Длительность терапии
<i>S. pneumoniae</i>			
Чувствительный к пенициллину (МПК < 0,1 мкг/мл)	Пенициллин или амоксициллин/ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол	10—14 дней
Резистентный к пенициллину (МПК > 0,1 мкг/мл), чувствительный к цефалоспорином III поколения (МПК < 2 мкг/мл)	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, меропенем, моксифлоксацин ²	
Резистентный к цефалоспорином III поколения (МПК ≥ 2 мкг/мл)	Ванкомицин + рифампицин, или ванкомицин + цефтриаксон или цефотаксим, или рифампицин + цефтриаксон или цефотаксим ³	Ванкомицин + моксифлоксацин ² , линезолид	
<i>N. meningitidis</i>			
Чувствительная к пенициллину (МПК < 0,1 мкг/мл)	Пенициллин или амоксициллин/ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол	7 дней
Резистентная к пенициллину (МПК ≥ 0,1 мкг/мл)	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, меропенем, ципрофлоксацин или хлорамфеникол	
<i>L. monocytogenes</i>	Амоксициллин или ампициллин, пенициллин G ⁴	Триметоприм/сульфаметоксазол, моксифлоксацин ² , меропенем, линезолид	По меньшей мере 21 день
<i>H. influenzae</i>			
Не продуцирующая бета-лактамазу	Амоксициллин или ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим или хлорамфеникол	7—10 дней
Продуцирующая бета-лактамазу	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, ципрофлоксацин, хлорамфеникол	
Не продуцирующая бета-лактамазу, резистентная к ампициллину	Цефтриаксон или цефотаксим + меропенем	Ципрофлоксацин	
<i>S. aureus</i>			
Метициллин-чувствительный (MSSA)	Флуклоксациллин, нафциллин, оксациллин	Ванкомицин, линезолид, рифампицин ⁵ , фосфомицин ⁵ , даптомицин ²	По меньшей мере 14 дней
Метициллин-резистентный (MRSA)	Ванкомицин ⁵	Триметоприм/сульфаметоксазол, линезолид, рифампицин ⁵ , фосфомицин ⁵ , даптомицин	
Ванкомицин-резистентный (МПК > 2,0 мкг/мл)	Линезолид ⁶	Рифампицин ⁵ , фосфомицин ⁵ , Даптомицин ²	

Примечание. ¹Режим терапии выбирается на основании результатов определения антибиотикочувствительности выделенного возбудителя ВБМ; ²Основан на результатах описания случаев / серии случаев; ³Доза цефтриаксона 2 г каждые 12 ч и цефотаксима 2—3 г каждые 6 ч; ⁴Может быть рассмотрена целесообразность добавления аминогликозида; ⁵Не должны использоваться в монотерапии; ⁶Может быть рассмотрена целесообразность добавления рифампицина.

множества случаев генерализованных форм менингококковой инфекции, вызванных штаммами менингококка со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину, имеются лишь единичные сообщения о терапевтических неудачах при применении данного антибиотика, при этом большинство из них не являются детально изученными [57, 58]. Результаты исследований детей с менингококковым менингитом показали более высокую летальность и более высо-

кий риск резидуальных последствий в случаях, когда заболевание было вызвано штаммами *N. meningitidis* со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину [59]. Поэтому пациенты с подозреваемым менингококковым менингитом в регионах, где распространены штаммы со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину, в качестве эмпирической терапии выбора должны получать цефалоспорином III поколения до результатов определения

антибиотикочувствительности. При подтвержденной чувствительности выделенного штамма *N. meningitidis* к пенициллинам терапия может быть изменена на бензилпенициллин или ампициллин.

Добавление антибиотика с антилистериозной активностью к цефалоспорином III поколения необходимо для эмпирической терапии листериозных поражений ЦНС, так как *L. monocytogenes* обладает природной резистентностью ко всем цефалоспорином. Данные *in vitro* свидетельствуют о потенциальной активности бензилпенициллина, ампициллина, гентамицина, линезолида, фторхинолонов, меропенема, хлорамфеникола, ко-тримоксазола и ванкомицина в отношении листерий. Однако клинические данные по большинству из вышеперечисленных антибиотиков при листериозных менингитах крайне ограничены. Стандартом терапии поражений ЦНС, вызванных *L. monocytogenes*, является ампициллин, амоксициллин или бензилпенициллин [60]. Длительность терапии должна составлять не менее 3 нед при листериозных менингитах и менингоэнцефалитах и не менее 6 нед при листериозных абсцессах мозга и ромбэнцефалитах.

Длительность эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с неуточненной этиологией ВБМ должна составлять минимум 2 нед, определяясь в большей степени динамикой клинического состояния пациента и результатами контрольного исследования ЦСЖ. В пользу санации ЦСЖ и купирования воспалительного процесса в ЦНС свидетельствует стойкое снижение уровня плеоцитоза, превалирование лимфоцитов, нормализация уровней глюкозы и белка.

В практических рекомендациях ESCMID рассматривается вопрос о целесообразности использования коротких курсов антибиотиков при лечении ВБМ. Опубликованные в 2009 г. результаты метаанализа, включившего 5 рандомизированных клинических исследований детей с ВБМ в возрасте от 3 нед до 16 лет, показал эффективность коротких курсов антибиотиков (4—7 дней) по сравнению с более длительными курсами (7—14 дней). Вывод авторов метаанализа о том, что, несмотря на отсутствие разницы между клиническими исходами и частотой неблагоприятных событий в двух изучаемых группах, на сегодняшний день недостаточно данных, чтобы использовать короткие курсы антибиотикотерапии при ВБМ, нужны дополнительные исследования [61]. Поэтому эксперты ESCMID не рекомендуют использовать короткие курсы антибиотиков у детей и взрослых с бактериальным менингитом [4].

Практически значимым вопросом при лечении пациентов с ВБМ является и оптимальный способ введения антибиотика, который назначают либо в виде внутривенной инфузии (в том числе продленной), либо внутривенно болюсно. Использование продленных инфузий антибиотиков теоретически может иметь преимущества при лечении тяжелых форм ВБМ по аналогии с другими состояниями (фармакокинетически и фармакодинамически оптимизированные режимы дозирования). Поиск, проведенный экспертами

ESCMID, выявил 98 публикаций по данному вопросу; релевантными оказались 6 публикаций: 3 исследования на животных, 2 обзора и 1 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) [4, 62], которые не показали статистически значимой разницы между продленным и болюсным введениями цефотаксима у детей с ВБМ. Поэтому эксперты ESCMID вследствие недостатка доказательств не дают рекомендаций по использованию предпочтительно продленного или болюсного назначения антибиотиков у пациентов с ВБМ.

Адьювантная терапия ВБМ. Исследования на животных показали связь между неблагоприятными исходами при ВБМ с выраженностью воспаления в субарахноидальном пространстве [63]. Иммуномодуляция воспалительного ответа глюкокортикостероидами (ГКС) при ВБМ изучена во многих РКИ. В Кокрановском систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2015 г. и включавшем 25 РКИ (4121 пациент, 2511 детей, 1517 взрослых), исследовали роль дексаметазона по сравнению с плацебо в лечении данной группы пациентов [64]. В странах с низким уровнем дохода проведены 9 исследований, 16 работ представлены из стран с высоким уровнем дохода. Согласно результатам метаанализа, использование ГКС у пациентов с ВБМ в целом статистически значимо уменьшало вероятность потери слуха (ОР 0,74, 95% ДИ (0,63—0,87)) и неврологические последствия (ОР 0,83, 95% ДИ (0,69—1,00)), но не влияло на летальность. Проведенный внутригрупповой анализ выявил статистически значимое снижение летальности в группе дексаметазона у пациентов с пневмококковым ВБМ, в то время как у пациентов с ВБМ иной этиологии данный эффект нивелировался. При анализе исследований из стран с низким уровнем дохода каких-либо позитивных эффектов ГКС на течение ВБМ не выявлено. Поэтому авторы практических рекомендаций ESCMID настоятельно рекомендуют проводить терапию дексаметазоном у всех взрослых (по 10 мг каждые 6 ч в течение 4 дней) и детей (по 0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней) с ВБМ только в странах с высоким уровнем дохода. РКИ, в котором изучалось использование ГКС при неонатальном менингите [65], продемонстрировало позитивный эффект ГКС, однако маленькая выборка пациентов, недостаточная сбалансированность пациентов по возрасту, частоте позитивных культур ЦСЖ и этиологически значимым микроорганизмам в двух сравниваемых группах не позволяли сделать окончательное заключение. Таким образом, роль ГКС при неонатальных менингитах должна быть уточнена в РКИ высокого качества, в настоящее время рутинное использование дексаметазона при ВБМ у новорожденных не рекомендуется.

В крупнейших РКИ дексаметазон у пациентов с ВБМ назначали до или вместе с первой дозой антибиотика с целью уменьшения выраженности воспалительного ответа, потенцируемого бактериолизисом, вызываемым антибактериальным средством [66, 67]. Вследствие этого традиционно

рекомендовалось инициировать терапию ГКС до или вместе с введением первой дозы антибиотика. В то же время остается неясной польза ГКС после их введения на фоне уже начатой антибиотикотерапии, при этом РКИ, способные дать ответ на данный вопрос, отсутствуют. В экспериментальных моделях пневмококкового менингита концентрация микроорганизмов в субарахноидальном пространстве оказывала большее влияние на выраженность воспалительной реакции в ответ на введение антибиотика по сравнению со временем инициации терапии ГКС [63]. Результаты мета-анализа, опубликованного в 2010 г., также продемонстрировали снижение частоты потери слуха при применении ГКС независимо от того, вводились они до или после инициации antimicrobial терапии [68]. Эксперты ESCMID настоятельно рекомендуют начинать терапию дексаметазоном вместе с первой дозой антибиотика. В то же время они пришли к единому мнению, что если внутривенная антибактериальная терапия уже иницирована, дексаметазон все еще может быть назначен вплоть до 4 ч с момента введения первой дозы антибиотика [4].

Важным является вопрос о том, стоит ли продолжать терапию дексаметазоном, если установленная этиология ВБМ отличается от пневмококковой или гемофильной, так как в систематических обзорах и метаанализах эффективность дексаметазона показана лишь при данных возбудителях ВБМ. S. G. Neckenberg и соавт. не выявили каких-либо негативных эффектов при продолжении терапии дексаметазоном по сравнению с плацебо у лиц с ВБМ иной этиологии [69]. Поэтому эксперты ESCMID рекомендуют прекратить терапию дексаметазоном, если у пациента установлено наличие менингита, не вызванного *S. pneumoniae* или *H. influenzae*, хотя некоторые считают, что адьювантная терапия должна быть продолжена вне зависимости от выделенного микроорганизма.

Другие методы адьювантной терапии ВБМ не показали существенной пользы при данном заболевании. В частности, не рекомендуется рутинная терапия маннитолом, ацетаминофеном, противосудорожными средствами или гипертоническим раствором натрия хлорида, гепарином, активированным протеином С, внутривенным или интратекальным иммуноглобулином человека, а использование гипотермии и глицерола при ВБМ противопоказано [4].

Интенсивная терапия ВБМ. В практических рекомендациях специалистов Великобритании отдельный раздел посвящен вопросам интенсивной терапии пациентов с ВБМ [5]. В частности, подчеркивается, что специалисты по интенсивной терапии как можно раньше должны быть привлечены к оказанию помощи пациентам со стремительно прогрессирующей сыпью, признаками ишемии конечностей, нестабильной гемодинамикой, нарушениями кислотно-основного состояния, дыхательной недостаточностью, частыми судорожными пароксизмами. В ОРИТ должны находиться пациенты со стремительно прогрессирующей сыпью, с баллом по шкале комы Глаз-

го менее 12 (или со снижением от предыдущего значения более чем на 2 балла при динамическом наблюдении), требующие постоянного мониторинга или специфической поддержки функции внутренних органов и систем, с неконтролируемым судорожным синдромом, с признаками сепсиса. Пациенты с баллом по шкале комы Глазго менее 12 должны быть обязательно интубированы.

Осложнения ВБМ во время госпитализации. У пациентов с ВБМ во время госпитализации могут развиваться как неврологические, так и системные осложнения. Так, среди взрослых пациентов в острой стадии заболевания до 50% могут иметь признаки очагового неврологического дефицита и до 1/3 — признаки гемодинамической и/или дыхательной недостаточности [19]. Врачи должны быть особенно насторожены в плане распознавания возможных осложнений ВБМ у пациентов с повторным ухудшением неврологического статуса, ранее демонстрировавших клиническое улучшение на фоне проводимой терапии, своевременно выполнять дополнительные обследования и по показаниям начинать специфическую терапию. В этих случаях показано выполнение нейровизуализации (МРТ или КТ), ЭЭГ и повторных ЛП. Наиболее частые осложнения ВБМ у взрослых приведены в табл. 5.

Профилактика ВБМ. Риск заражения менингококковой инфекцией увеличивается в 400—800 раз у индивидуумов при тесном контакте с пациентом, страдающим менингококковой инфекцией, особенно при внутрисемейных контактах (70): домочадцы, лица, посещающие детские дошкольные учреждения вместе с заболевшим, лица, экспонированные секретом ротовой полости пациента с менингококковой инфекцией. Эксперты ESCMID настоятельно рекомендуют проводить антибактериальную профилактику (цефтриаксон, цiproфлоксацин или рифампицин) во всех случаях при внутрисемейных и других контактах с пациентами с менингококковым менингитом. Традиционно используемые режимы дозирования антибиотиков в этом случае: пероральный рифампицин: дети менее 3 мес 5 мг/кг дважды в день, дети от 3 мес до 12 лет — 10 мг/кг дважды в день (максимальная доза 600 мг), дети старше 12 лет и взрослые — по 600 мг два раза в день, длительность курса — 2 дня; цiproфлоксацин — только для взрослых 500 мг перорально однократно; цефтриаксон — дети до 16 лет 125 мг внутримышечно однократно, дети старше 16 лет, взрослые (включая беременных женщин) — 250 мг внутримышечно однократно. Следует обратить внимание, что пациенты с менингококковой инфекцией, получавшие лечение только бензилпенициллином, перед выпиской также должны получить антибиотик, эффективно эрадирующий носительство *N. meningitidis* на слизистой носоглотки [4].

У пациентов, перенесших пневмококковый ВБМ, риск повторного эпизода заболевания, вызванного *S. pneumoniae*, составляет 5% [71, 72]. В случае рецидивирующего пневмококкового менингита большинство пациентов имеют хорошо идентифицированные

Основные осложнения у взрослых пациентов с ВБМ

Осложнение	Частота, %	Рекомендуемое дополнительное обследование	Лечение
Судороги	17	КТ или МРТ ГМ; ЭЭГ, если судороги субклинические	Противоэпилептические средства
Гидроцефалия	3—5	КТ или МРТ ГМ	Наружный вентрикулярный дренаж по показаниям
Ишемический инсульт	14—25	КТ или МРТ ГМ	Специфической терапии нет
Геморрагический инсульт	3	КТ или МРТ ГМ	Рассмотреть возможность нейрохирургического вмешательства
Субдуральная эмпиема	3	КТ или МРТ ГМ	Рассмотреть возможность нейрохирургического вмешательства
Абсцесс мозга	2	КТ или МРТ ГМ	Рассмотреть возможность нейрохирургического вмешательства
Тромбоз синусов	1	КТ или МРТ ГМ	Доказанной терапии нет
Тяжелый сепсис	15	Поиск других источников инфекции (пневмонии, ИЭ и т.д.)	Согласно рекомендациям по терапии сепсиса
Потеря слуха	17—22	Отоакустическая эмиссия/оценка слуха	Кохлеарный имплант

Примечание. ГМ — головной мозг; ИЭ — инфекционный эндокардит.

факторы риска (постравматическую или постоперационную ликворею или иммунодефицитное состояние — спленэктомию, гипогаммаглобулинемию и т.д.). В то же время у четверти пациентов с рецидивирующими пневмококковыми менингитами не удается установить ни один из возможных факторов риска. Вследствие этого эксперты ESCMID советуют вакцинировать пневмококковой конъюгированной вакциной всех пациентов после эпизода пневмококкового менингита и лиц с наличием ликвореи наряду с выполнением восстановления целостности твердой мозговой оболочки [4]. У пациентов с ликвореей может быть также рассмотрена дополнительная вакцинация против *H. influenzae* типа B и *N. meningitidis*.

В практических рекомендациях Великобритании отдельный акцент сделан на целесообразности обязательного скрининга всех пациентов с ВБМ на ВИЧ-инфекцию, о чем хорошо знают специалисты, занимающиеся лечением нейроинфекций. Анализ случаев инвазивной менингококковой инфекции, проведенный в Великобритании в 2011—2013 гг., показал, что частоту данного состояния у пациентов с ВИЧ регистрировали в 4,5 раза чаще по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, а риск заболеть генерализованной формой менингококковой инфекции среди взрослых ВИЧ-позитивных пациентов был в 22,7 раза выше по сравнению с ВИЧ-негативными [73]. Таким образом, все пациенты с менингитом (в том числе асептическим) должны быть обследованы на ВИЧ, а также пациенты с 2 и более эпизодами пневмококкового или менингококкового менингита, лица, у которых в семейном анамнезе более 1 случая менингококковой инфекции, должны дополнительно обследоваться иммунологически для подтверждения возможных первичных иммунодефицитных состояний [5].

Наблюдение за пациентами, перенесшими ВБМ. По различным оценкам до 1/3 пациентов, перенесших ВБМ, могут иметь отдаленные последствия. В проспективном исследовании детей после гнойного менингита наиболее частыми последствиями являлись потеря слуха (51,8%, 29/56), когнитивный дефицит (40,0%, 26/65), судороги (21,2%, 14/66) и нарушения двигательной функции (21,2%, 14/66) [74]. У взрослых чаще встречаются потери слуха, неврологический дефицит вследствие инфарктов мозга как осложнения ВБМ, когнитивные нарушения. Поэтому с целью оптимизации помощи пациентам с ВБМ важно по показаниям проводить их дополнительное обследование на этапе реконвалесценции и при последующем амбулаторном наблюдении.

ВБМ является наиболее частой причиной приобретенной потери слуха у детей; данное осложнение также регистрируется и у взрослых пациентов [75, 76]. У 5—35% пациентов с ВБМ развивается нейросенсорная тугоухость, у 4% происходит двусторонняя потеря слуха. При обследовании пациентов, перенесших пневмококковый менингит, включая пациентов, у которых не подозревали проблем со слухом, 54% пациентов имели аудиометрические свидетельства нарушения слуха [77]. Нарушения слуха при ВБМ могут выявляться на момент госпитализации пациента, в течение заболевания либо через 6—12 мес после перенесенного менингита. Данное осложнение может длительно не диагностироваться, особенно у маленьких детей, что приводит к нарушению их развития и ограничивает в дальнейшем возможность коррекции с помощью кохлеарных имплантов вследствие постепенного развития кохлеарного фиброза и кальцификации. В настоящее время в качестве методов диагностики потери слуха используют речевую

аудиометрию, а также такие современные методы, как отоакустическая эмиссия и аудиометрия вызванными потенциалами ствола мозга. Таким образом, у детей с бактериальным менингитом исследование нарушений слуха должно быть выполнено во время госпитализации с помощью отоакустической эмиссии. У взрослых с бактериальным менингитом исследование нарушений слуха также должно быть выполнено во время госпитализации и в случае потери слуха пациента необходимо направить к оториноларингологу в медицинское учреждение, осуществляющее установку кохлеарных имплантов [4].

Нейропсихологические последствия перенесенного ВБМ часто регистрируются как у детей, так и взрослых. В исследовании, проведенном в Дании и включавшем 155 пациентов после гнойного менингита и 72 пациентов контрольной группы, установлено наличие когнитивного дефицита, чаще когнитивного снижения у 32% пациентов против 6% в контрольной группе [78]. В. Schmand и соавт. у 37% взрослых пациентов после ВБМ отметили нарушения кратковременной памяти [79]. Рутинное нейропсихологическое обследование всем пациентам, перенесшим ВБМ, не рекомендуется. Однако при выявлении когнитивных нарушений должно быть выполнено нейропсихологическое обследование, после чего пациент может быть направлен к нейрореабилитологу для определения дальнейшей терапевтической тактики [4].

Таким образом, рекомендации двух практических руководств, опубликованных в 2015—2016 гг., по диагностике и ведению пациентов с ВБМ позволяют уточнить отдельные моменты в тактике диагностики и ведения лиц с данным состоянием, оптимизировать диагностические и терапевтические стратегии и снизить частоту осложнений, неблагоприятных отдаленных последствий и летальность. Акцент практикующих врачей должен быть сделан на быстроту клинической диагностики ВБМ, понимание возможностей микробиологической диагностики для ранней расшифровки этиологии процесса, скорость инициации и правильный выбор антибактериальной и патогенетической терапий, раннюю диагностику осложнений в острый и отдаленный периоды заболевания, а также профилактические меры, предупреждающие развитие повторных бактериальных менингитов у групп риска, включая более широкое использование возможностей иммунопрофилактики.

Контактная информация:

Карпов Игорь Александрович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Ул. Кропоткина, 76, 220002, г. Минск. Сл. тел. +375 17 334-14-62.

Участие авторов:

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

Сбор и обработка материала: Н. В. С., В. В. Р., Л. А. А., Т. А. Р. Написание текста: И. А. К., Н. В. С., В. В. Щ.

Редактирование: Л. А. А., В. В. Р., Т. А. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Viallon A., Botelho-Nevers E., Zeni F. *Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights*. *OAEM*. 2016; 8: 7—16.
2. Wall E. C., Cartwright K., Scarborough M. et al. *High Mortality amongst Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis in Sub-Saharan Africa: An Analysis of 715 Cases from Malawi*. *PLoS ONE [Internet]*. 2013 July 19 [cited 2015 Aug 23]; 8(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716691/>
3. Busl K. M., Bleck T. P. *Bacterial infections of the central nervous system*. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013; 15(6): 612—30.
4. Van de Beek D., Cabellos C., Dzunova O., et al. *ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis*. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016; 22 (Suppl. 3): S. 37—62.
5. McGill F., Heyderman R. S., Michael B. D. et al. *The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults*. *J. Infect.* 2016; 72(4): 405—38.
6. Mace S. E. *Acute bacterial meningitis*. *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2008; 26(2): 281—317, viii.
7. Thigpen M. C., Whitney C. G., Messonnier N. E. et al. *Bacterial meningitis in the United States, 1998—2007*. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(21): 2016—25.
8. Van de Beek D., Brouwer M. C., Thwaites G. E., Tunkel A. R. *Advances in treatment of bacterial meningitis*. *Lancet*. 2012; 380(9854): 1693—702.
9. McIntyre P. B., O'Brien K. L., Greenwood B., van de Beek D. *Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide*. *Lancet*. 2012; 380(9854): 1703—11.
10. Schuchat A., Robinson K., Wenger J. D. et al. *Bacterial meningitis in the United States in 1995*. *Active Surveillance Team*. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337(14): 970—6.
11. Bijlsma M. W., Bekker V., Brouwer M. C. et al. *Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960—2012: an analysis of national surveillance data*. *Lancet. Infect. Dis.* 2014; 14(9): 805—12.
12. Koopmans M. M., Brouwer M. C., Bijlsma M. W. et al. *Listeria monocytogenes sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study*. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 57(2): 247—53.
13. Brouwer M. C., Tunkel A. R., van de Beek D. *Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23(3): 467—92.
14. Adriani K. S., Brouwer M. C., van der Ende A., van de Beek D. *Bacterial meningitis in adults after splenectomy and hyposplenic states*. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88(6): 571—8.
15. Cabellos C., Viladrich P. F., Ariza J. et al. *Community-acquired bacterial meningitis in cirrhotic patients*. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 14(1): 35—40.
16. Domingo P., Suarez-Lozano I., Torres F. et al. *Bacterial meningitis in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy*. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009; 51(5): 582—7.
17. Brouwer M. C., de Gans J., Heckenberg S. G. B. et al. *Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet. Infect. Dis.* 2009; 9(1): 31—44.
18. Bødilsen J., Dalager-Pedersen M., Schonheyder H. C., Nielsen H. *Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish*

- retrospective population-based cohort study. *Scand. J. Infect. Dis.* 2014; 46(6): 418—25.
19. van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L. et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(18): 1849—59.
20. Dauchy F. A., Gruson D., Chene G. et al. Prognostic factors in adult community-acquired bacterial meningitis: a 4-year retrospective study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 26(10): 743—6.
21. Domingo P., Pomar V., Benito N., Coll P. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982—2010). *J. Infect.* 2013; 66(2): 147—54.
22. Sigurdardottir B., Bjornsson O. M., Jonsdottir K. E. et al. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157(4): 425—30.
23. Brouwer M. C., Thwaites G. E., Tunkel A. R., van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2012; 380(9854): 1684—92.
24. Hasbun R., Bijlsma M., Brouwer M. C. et al. Risk score for identifying adults with CSF pleocytosis and negative CSF Gram stain at low risk for an urgent treatable cause. *J. Infect.* 2013; 67(2): 102—10.
25. Ostergaard C., Konradsen H. B., Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect. Dis.* 2005; 5: 93.
26. Heckenberg S. G. B., de Gans J., Brouwer M. C. et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87(4): 185—92.
27. Georget-Bouquinet E., Bingen E., Aujard Y. et al. [Group B streptococcal meningitis] clinical, biological and evolutive features in children]. *Arch. Pediatr. Organ.* 2008; 15 (Suppl. 3): S126—132.
28. Garges H. P., Moody M. A., Cotten C. M., et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006; 117(4): 1094—100.
29. Huy N. T., Thao N. T. H., Diep D. T. N. et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2010; 14(6): R240.
30. Sakushima K., Hayashino Y., Kawaguchi T. et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J. Infect.* 2011; 62(4): 255—62.
31. Buttner T., Dorndorf W. Viral encephalitis. Experiences with 53 patients in Middle Hessa. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1988; 56(10): 315—25.
32. Chow S. L., Rooney Z. J., Cleary M. A. et al. The significance of elevated CSF lactate. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90(11): 1188—9.
33. Nigrovic L. E., Malley R., Macias C. G. et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics.* 2008; 122(4): 726—30.
34. Dunbar S. A., Eason R. A., Musher D. M., Clarridge J. E. Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. *J. Clin. Microbiol. Dis.* 1998; 36(6): 1617—20.
35. Bohr V., Rasmussen N., Hansen B. et al. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. Part III of a three-part series. *J. Infect.* 1983; 7(3): 193—202.
36. Bryan J. P., de Silva H. R., Tavares A. et al. Etiology and mortality of bacterial meningitis in northeastern Brazil. *Rev. Infect. Dis.* 1990; 12(1): 128—35.
37. Kanegaye J. T., Soliemanzadeh P., Bradley J. S. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics.* 2001; 108(5): 1169—74.
38. Kaplan S. L. Antigen detection in cerebrospinal fluid—pros and cons. *Am. J. Med.* 1983; 75(1B): 109—18.
39. Nigrovic L. E., Kuppermann N., McAdam A. J., Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23(8): 786—8.
40. Tarafdar K., Rao S., Recco R. A., Zaman M. M. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33(3): 406—8.
41. Perkins M. D., Mirrett S., Reller L. B. Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33(6): 1486—91.
42. Saha S. K., Darmstadt G. L., Yamanaka N. et al. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24(12): 1093—8.
43. Moisi J. C., Saha S. K., Falade A. G. et al. Enhanced diagnosis of pneumococcal meningitis with use of the Binax NOW immunochromatographic test of *Streptococcus pneumoniae* antigen: a multisite study. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (Suppl. 2): S49—56.
44. Parent du Chatelet I., Traore Y., Gessner B. D. et al. Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40(1): 17—25.
45. Heinsbroek E., Ladhani S., Gray S. et al. Added value of PCR-testing for confirmation of invasive meningococcal disease in England. *J. Infect.* 2013; 67(5): 385—90.
46. Munoz-Almagro C., Rodriguez-Plata M. T., Marin S. et al. Polymerase chain reaction for diagnosis and serogrouping of meningococcal disease in children. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 63(2): 148—54.
47. Sormunen P., Kallio M. J., Kilpi T., Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J. Pediatr.* 1999; 134(6): 725—9.
48. Dubos F., Korczowski B., Aygun D. A. et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2008; 162(12): 1157—63.
49. Vikse J., Henry B. M., Roy J. et al. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 38: 68—76.
50. Wei T-T., Hu Z-D., Qin B-D. et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(11): e3079.

51. Hasbun R., Abrahams J., Jekel J., Quagliarello V. J. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(24): 1727—33.
52. Aronin S. I., Peduzzi P., Quagliarello V. J. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129(11): 862—9.
53. Proulx N., Frechette D., Toye B. et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM Mon. J.* 2005; 98(4): 291—8.
54. Glimaker M., Johansson B., Grindborg O. et al. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(8): 1162—9.
55. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кресикова О. И. и др. Динамика резистентности *St. pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999—2009 гг. (результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. [Kozlov R. S., Sivaya O. V., Kresikova O. I. et al. Dynamics of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics in Russia in 1999—2009 (the results of the multicenter prospective study of PEGAS). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2010; 12(4): 329—341. (in Russian)]
56. Vazquez J. A., Enriquez R., Abad R. et al. Antibiotic resistant meningococci in Europe: any need to act? *FEMS Microbiol. Rev.* 2007; 31(1): 64—70.
57. Fangio P., Desbouchages L., Lacherade J. C. et al. *Neisseria meningitidis* C:2b:P1.2,5 with decreased susceptibility to penicillin isolated from a patient with meningitis and purpura fulminans. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24(2): 140—1.
58. Wall R. A. Meningococcal disease—some issues in treatment. *J. Infect.* 2001; 42(2): 87—99.
59. Luaces Cubells C., Garcia Garcia J. J., Roca Martinez J., Latorre Otin C. L. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatr.* 1992; 86(1): 26—9.
60. Tunkel A. R., Hartman B. J., Kaplan S. L. et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(9): 1267—84.
61. Karageorgopoulos D. E., Valkimadi P. E., Kapaskelis A. et al. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94(8): 607—14.
62. Pelkonen T., Roine I., Cruzeiro M. L. et al. Slow initial β -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet. Infect. Dis.* 2011; 11(8): 613—21.
63. Mook-Kanamori B. B., Geldhoff M., van der Poll T., van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24(3): 557—91.
64. Brouwer M. C., McIntyre P., Prasad K., van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9): CD004405.
65. Mathur N. B., Garg A., Mishra T. K. Role of dexamethasone in neonatal meningitis: a randomized controlled trial. *Indian. J. Pediatr.* 2013; 80(2): 102—7.
66. De Gans J., van de Beek D. European dexamethasone in adulthood bacterial meningitis study investigators. dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(20): 1549—56.
67. Nguyen T. H. M., Tran T. H. C., Thwaites G. et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(24): 2431—40.
68. van de Beek D., Farrar J. J., de Gans J. et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet. Neurol.* 2010; 9(3): 254—63.
69. Heckenberg S. G. B., Brouwer M. C., van der Ende A., van de Beek D. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology.* 2012; 79(15): 1563—9.
70. Zalmanovici Trestioreanu A., Fraser A., Gafter-Gvili A. et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD004785.
71. Adriani K. S., van de Beek D., Brouwer M. C. et al. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(5): e46-51.
72. Tebruegge M., Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21(3): 519—37.
73. Simmons R. D., Kirwan P., Beebejaun K. et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC Med.* 2015; 13: 297.
74. Edmond K., Dieye Y., Griffiths U. K. et al. Prospective cohort study of disabling sequelae and quality of life in children with bacterial meningitis in urban Senegal. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29(11): 1023—9.
75. Fortnum H., Davis A. Hearing impairment in children after bacterial meningitis: incidence and resource implications. *Br. J. Audiol.* 1993; 27(1): 43—52.
76. Heckenberg S. G. B., Brouwer M. C., van der Ende A. et al. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 18(9): 849—55.
77. Worsoe L., Caye-Thomasen P., Brandt C. T. et al. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51(8): 917—24.
78. Hoogman M., van de Beek D., Weisfelt M. et al. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2007; 78(10): 1092—6.
79. Schmand B., de Bruin E., de Gans J., van de Beek D. Cognitive functioning and quality of life nine years after bacterial meningitis. *J. Infect.* 2010; 61(4): 330—4.

Поступила 07.06.2019.

Принята к печати 28.06.2019.

Н. Н. АХМЕД

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

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

В обзоре освещаются современные представления о трижды негативном раке молочной железы. Приводятся данные о биологических, молекулярно-генетических особенностях этой формы патологического процесса. Оцениваются возможности молекулярного профилирования трижды негативных подтипов опухолей молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярные маркеры, биология опухолей, рецепторы к эстрадиолу, прогестерону, эпидермальному фактору роста опухоли 2-го типа, пролиферативная активность, трижды негативный молекулярный фенотип.

The review is devoted to modern ideas about triplet-negative breast cancer. The article presents data on the biological, molecular and genetic features of this form of the pathological process. The possibilities of the molecular profiling of a triplet-negative subtype of breast tumors are assessed.

Key words: breast cancer, molecular markers, biology of tumors, receptors for estradiol, progesterone, epidermal growth factor of the second type tumor, proliferative activity, triple-negative molecular phenotype.

HEALTHCARE. 2019; 11: 32—35.**BIOLOGICAL FEATURES OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER****N. N. Akhmed**

Рак молочной железы (РМЖ) — системный патологический процесс, который по уровню заболеваемости занимает лидирующее место среди женского населения во всем мире. Диагностика РМЖ выполняется на основании молекулярных маркеров, которые экспрессируются в опухоли. Это ассоциированные с опухолью тканевые и сывороточные антигены, цитокины, гены, белки и их рецепторы. Основными из них являются рецепторы к эстрадиолу (ER) и прогестерону (PR), рецепторы эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2/neu), маркер пролиферативной активности опухоли (Ki-67). Современные научные исследования значительно расширили представления об особенностях биологии РМЖ, выявили ряд характерных молекулярно-генетических изменений.

В настоящее время канцерогенез представляется многоступенчатым процессом, состоящим из этапов инициации, промоции и опухолевой прогрессии. На всех этапах канцерогенеза в неизменной клетке постепенно накапливаются генетические изменения, приводящие к нарушению ее митотической активности. При этом последовательно возникают злокачественные клетки, затем клоны подобных клеток, из которых впоследствии формируется клинически определяемая опухоль, имеющая обычно поликлональное происхождение.

Гетерогенная структура РМЖ предполагает наличие различий в типах морфологии опухоли и ее молекулярно-фенотипической структуре.

Адьювантное системное лечение РМЖ основывается на принадлежности опухоли к одному из молекулярно-биологических подтипов. Изучение иммуногистохимических характеристик РМЖ позволило оп-

тимизировать лечебную тактику при данном патологическом процессе. В настоящее время выделяют следующие подтипы РМЖ.

1. Люминальный тип А характеризуется высокой гормональной чувствительностью опухоли, отсутствием экспрессии онкобелка HER2/neu и низким индексом пролиферативной активности опухоли.

2. Люминальному типу В HER2/neu-негативного подтипа свойственна высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, отсутствие экспрессии HER2/neu, но высокий показатель Ki-67 (более 20%).

3. Для люминального типа В HER2/neu-позитивного подтипа характерна гиперэкспрессия онкобелка HER2/neu, высокие уровни экспрессии ER в опухоли. Показатели уровней экспрессии PR и Ki-67 могут быть любыми.

Для данного молекулярного подтипа также характерна гиперэкспрессия онкобелка HER2/neu, отсутствие экспрессии ER, PR и любые уровни экспрессии Ki-67. Отсутствие экспрессии ER в опухоли является показателем плохого прогноза и низких показателей безрецидивного периода при РМЖ. Это объясняется тем, что имеющиеся ER в хорошо дифференцированных опухолях способствуют ускорению процесса апоптоза трансформированных клеток и воздействуют на нее посредством специфических лигандов эстрогенов.

4. Особый интерес представляет трижды негативный подтип (ТНП) РМЖ, поскольку в настоящее время нет единых стандартных подходов к лечению РМЖ с биологическими характеристиками, патогномичными для данного молекулярного фенотипа опухоли. Трижды негативные формы РМЖ были впервые описаны в литературе в 2005 г. как опухоли с отсутствием

экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а также с отсутствием тирозинкиназного рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа. ТНП составляет приблизительно 15—20% от всех случаев инвазивных карцином молочной железы, ассоциируется с более молодым возрастом пациентов на момент постановки диагноза, семейным анамнезом заболевания.

Для подтверждения диагноза ТНП проводится тщательное иммуногистохимическое исследование уровней экспрессии ER, PR и HER2/neu-статуса опухоли. На основании результатов этого исследования определяется степень ответа опухоли на эндокринную и анти-HER2/neu терапию. В настоящее время в большинстве научных исследований с целью идентификации ТНП РМЖ используют критерии Американского общества клинических онкологов (ASCO) и патологов (CAP) для определения ER, PR и HER2-негативных состояний. В соответствии с данными критериями для ТНП РМЖ характерны следующие морфологические признаки: окраска ядер менее чем в 1% случаев, определенная иммуногистохимическим методом, и HER2/neu-окраска от 0 до 1+ балла. HER2/neu-тестирование проводится также с использованием иммуногистохимического анализа или метода флуоресцентной *in situ* гибридизации при уровне экспрессии HER2/neu в опухоли менее 2,0 баллов [2, 3].

Характерной особенностью трижды негативной опухоли молочной железы является отсутствие экспрессии рецепторов к эстрадиолу, прогестерону и HER2/neu [1—4]. Клинически ТНП демонстрирует довольно агрессивный локальный рост и быстрое прогрессирование, высокую частоту образования ранних метастазов, как правило в висцеральных органах и центральной нервной системе [5, 6]. Чаще диагностируется у пациентов в молодом возрасте. В большинстве случаев при ТНП выявляются герминальные мутации *BRCA1* и *BRCA2*, свидетельствующие о наследственном механизме развития РМЖ [8—12]. Мутации в данных генах свидетельствуют о значительном повышении риска развития РМЖ, яичников и других видов рака. Белковые продукты, экспрессируемые данными генами, участвуют в процессах, фундаментальных для всех клеток, включая репарацию и рекомбинацию ДНК, контроль точек клеточного цикла и транскрипцию.

По сравнению с другими подтипами РМЖ, ТНП является самым неблагоприятным прогностическим подтипом и ассоциирован с низкими отдаленными результатами выживаемости [5—7].

Результаты современных эпидемиологических исследований подтверждают тот факт, что ТНП РМЖ может быть представлен различными субтипами, что нехарактерно для опухолей с положительным гормональным рецепторным статусом. Предполагается, что этиологические факторы и биологические особенности РМЖ, а также терапевтические возможности на ранних стадиях заболевания могут варьировать в зависимости от молекулярных подтипов трижды не-

гативного РМЖ [9—14]. Многие данные научной литературы указывают на прямую пропорциональную связь факторов повышенного риска с развитием ТНП. К таким факторам относятся: метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, мутация герминативных генов [6, 15—18]. Последние исследования свидетельствуют о том, что чем сильнее выражен фактор риска возникновения РМЖ, тем выше риск развития ТНП РМЖ [6, 19—22]. Предполагается, что факторы, влияющие на репродуктивное здоровье пациентов, и использование лекарственных средств заместительной гормонотерапии могут по-разному или даже совсем противоположным образом влиять на риск возникновения ТНП рака и гормональных рецептор-позитивных опухолей молочной железы [11—13, 23—25]. Кроме того, отсутствует четкое объяснение низкого уровня заболеваемости РМЖ среди женщин старшего возраста (старше 60 лет), в отличие от относительно высокого уровня заболеваемости, быстрого прогрессирования и плохого прогноза для жизни у пациентов с ТНП опухолей в молодом возрасте. Существует множество противоречий и несоответствий относительно точной роли даже одного и того же гормонально обусловленного фактора в развитии ТНП, подтверждающего отсутствие связи биологических механизмов, лежащих в основе инициации как ТНП, так и других опухолей молочной железы.

Значительные гормональные изменения, происходящие в течение жизни женщины, могут инициировать вероятность заболеть любым типом РМЖ, включая ТНП. Чем сильнее выражен эндокринный дисбаланс, характеризующийся главным образом гиперинсулинизмом, гиперандрогенизмом и низкой продукцией эстрогенов, тем выше риск развития РМЖ, особенно ТНП. Принято считать, что 3 основных этапа жизни женщин особенно опасны для возникновения РМЖ. Два из них являются критическими периодами, вызывающими гормональные и метаболические бури, а именно подростковый возраст (14—18 лет) и перименопаузальная фаза (45—55 лет). Оба периода представляют риск для начала возникновения РМЖ, если биологические процессы становятся патологическими. Третья, особенно рискованная фаза для инициации РМЖ, — это возраст старше 60 лет, когда усиливается гормональный и метаболический дисбаланс и ослаблены защитные механизмы.

В течение прошедших двух десятилетий совершенствование и активное внедрение в клиническую практику таргетных лекарственных средств улучшило результаты лечения HER2/neu-положительных опухолей молочной железы. Однако данный прогресс в таргетной терапии никак не повлиял на эффективность адьювантного системного лечения трижды негативных опухолей молочной железы. Единственным эффективным методом нео- и адьювантного лечения пациентов с ТНП является только цитотоксическая терапия, так как отсутствие в ядрах опухолевых клеток рецепторов ER, PR и HER2/neu не позволяет

проводить таким пациентам ни эндокринную, ни анти-HER2/neu терапию.

В исследовании, проведенном С. М. Pegou и соавт., выделены базальноподобные опухоли молочной железы, характеризующиеся отсутствием или наличием низких уровней экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, очень низких уровней экспрессии HER2/neu и генной экспрессии в базальных клетках РМЖ [13].

Для базальноподобных опухолей молочной железы патогномичным признаком являются определяемые в базальном эпителии цитokerатины CK5 и CK7. Несмотря на то что больше всего базальноподобных опухолей определяется характеристиками трижды негативного РМЖ, иммуногистохимическая картина ТНП рака базальноподобного варианта не является полной. Результаты некоторых научных исследований свидетельствуют о том, что в 70—80% случаях ТНП РМЖ при молекулярном профилировании выявляются базальноподобные опухоли и в 20—30% случаев такие опухоли диагностируются в другие подтипы [15, 17, 18]. Поэтому необходимо с осторожностью применять термин «базальноподобный подтип», помня о том, что он не всегда является ТНП.

Изучение экспрессии генов позволило В. D. Lehmann и соавт. классифицировать ТНП опухоли на молекулярные подтипы: базальноподобный 1-го и 2-го субтипов, мезенхимальный, мезенхимально-стволовой подобный, иммуномодулярный, андроген-рецептор-люминальноподобный и несекретируемый [14]. На основании отождествления клеточной линии, соответствующей каждому подтипу, авторы исследования также продемонстрировали, что эти подтипы, возможно, восприимчивы к различным видам таргетной терапии. Предполагается, что различия в разновидностях ТНП определяются различиями соответствующих генов. Так, базальноподобные 1-го и 2-го подтипов проявляют свойства клаудиноподобного молекулярного типа. Андроген-рецептор-люминальноподобный подтип, возможно, имеет молекулярные характеристики, близкие к люминальному подтипу А РМЖ. Установлено, что в люминальных подтипах РМЖ экспрессия андрогеновых рецепторов ассоциируется с низкой степенью злокачественности опухоли и, соответственно, с более благоприятным прогнозом. Предполагается, что позитивный эффект гиперэкспрессии рецепторов к андрогенам может быть результатом подавления рецепторами сигнальных путей рецепторов эстрогена. Предполагается, что иммуномодулярный подтип трижды негативной карциномы отражает ее микросреду, а не свойство опухоли [15, 18, 20].

Совершенствование молекулярно-биологических методов диагностики РМЖ улучшило наше понимание распространённости мутаций в различных генах. Обнаружена высокая частота мутаций гена *TP53* в ТНП опухолей.

Установлено, что данный вид мутации встречается в 68% первичных опухолей трижды негативного РМЖ [22]. Выявлен также мутантный ген *PIK3CA* [16].

На сегодняшний день отсутствуют доступные эффективные методы, позволяющие целенаправленно воздействовать на мутантный ген *TP53*, хотя исследования в этом направлении продолжаются [23]. Отсутствие целевых мишеней при ТНП опухоли не позволяет развивать успешные терапевтические стратегии [16, 24]. В последние годы активно изучается прогностическая роль различных микро-РНК в развитии РМЖ. Показано, что *miR-221* и *miR-222* участвуют в развитии агрессивного базальноподобного РМЖ, их гиперэкспрессия характерна для ER- и PR-негативных опухолей.

На частоту различных геномных изменений в ТНП РМЖ можно воздействовать проведением системной химиотерапии. Например, молекулярно-генетическое профилирование остаточной ткани опухоли с характеристиками ТНП после проведения неоадъювантной химиотерапии позволило выявить высокую частоту мутаций в различных генах. Потенциально определяемые изменения были сравнимы с базальноподобным молекулярно-биологическим подтипом РМЖ. Эти изменения включали: экспрессию кодируемого геном РТЕН (фосфатаза и гомолог тензина) белка фосфатидилинозитола-3-киназы (*PI3K*) — таргетной мишени рапамицин (mTOR)-сигнального пути (отмечается в 40% образцов); увеличение продукции киназ JAK2, CDK6, CCND1, CCND2 и CCND3 [21]. В связи с этим открываются новые возможности для изучения эффективности таргетной терапии у соответствующим образом отобранных пациентов с остаточной болезнью после проведенного стандартного противоопухолевого лечения.

Интересным представляется факт открытия контраста между базальноподобным, люминальным и HER2/neu-позитивным подтипами РМЖ. Однако сравнение базальноподобного подтипа РМЖ и высокозлокачественного рака яичников продемонстрировало явные молекулярные сходства: *BRCA1*-инактивация, потеря экспрессии гена *ERB1*, высокая экспрессия гена *AKT1*, высокая частота *TP53*-мутации и увеличение *MYC*-мутаций [22]. Этот феномен требует дальнейшего изучения с целью установления возможности его использования в общих терапевтических стратегиях для лечения высокоагрессивного рака яичников и трижды негативных опухолей молочной железы (например, платиновые агенты, Раp-ингибиторы).

Таким образом, ТНП опухоли характеризуются дискретной структурой и полиморфизмом генов, для которых, возможно, необходима дополнительная классификация. Группировка трижды негативных опухолей молочной железы в основные и дополнительные подтипы позволит систематизировать молекулярную разнородность этой патологии и определить молекулярно-генетические разновидности опухоли, которые по-разному отвечают на стандартную системную терапию. Такой подход позволит индивидуализировать специальное противоопухолевое лечение пациентов с ТНП РМЖ и использовать более широкий арсенал лекарственных средств.

Контактная информация:

Ахмед Нина Николаевна — д. м. н., доцент,
 зав. лабораторией реконструктивно-восстановительной
 хирургии и онкомаммологии.
 Республиканский научно-практический центр онкологии
 и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.
 А. г. Лесной, Минский район, Беларусь.
 Сл. тел. +375 17 389-95-90.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bauer K. R., Brown M., Cress R. D. et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007; 109(9): 1721—8.
2. Hammond M. E., Hayes D. F., Dowsett M. et al. American Society Of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(16): 2784—95.
3. Wolff A. C., Hammond M. E., Hicks D. G. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(31): 3997—4013.
4. Kohler B. A., Sherman R. L., Howlader N. M. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975—2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 107(6): djv048.
5. Carey L. A., Dees E. C., Sawyer L. P. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13(8): 2329—34.
6. Dent R. F., Trudeau M. N., Pritchard K. I., et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (15 Pt 1): 4429—34.
7. Liedtke M. C., Mazouni C., Hess K. R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(8): 1275—81.
8. Trivers K. F., Lund M. J., Porter P. L. et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control.* 2009; 20(7): 1071—82.
9. Millikan R. C., Newman B., Tse C. K. et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 109(1): 123—39.
10. Livasy C. A., Karaca G., Nanda R. et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod. Pathol.* 2006; 19(2): 264—71.
11. Sharma P., Klemp J. R., Kimler B. F. et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: Implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014; 145(3): 707—14.
12. Gonzalez-Angulo A. M., Timms K. M., Liu S. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17(5): 1082—9.
13. Perou C. M., Sorlie T. E., Eisen M. B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797): 747—52.
14. Lehmann B. D., Bauer J. A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(7): 2750—67.
15. Prat A., Perou C. M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.* 2011; 5(1): 5—23.
16. Shah S. P., Roth A. G., Goya R. et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*. 2012; 486(7403): 395—9.
17. Bastien R. R., Rodriguez-Lescure A. E. et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med. Genomics.* 2012; 5: 44.
18. Prat A., Adamo B., Cheang M. C. et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist.* 2013; 18(2): 123—33.
19. Prat A. F., Parker J. S., Karginova O. M. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(5): R68.
20. Ring B. Z., Hout D. R., Morris S. W. et al. Generation of an algorithm based on minimal gene sets to clinically subtype triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2016; 16: 143.
21. Stirzaker C., Zotenko E., Song J. Z. et al. Methylome sequencing in triple-negative breast cancer reveals distinct methylation clusters with prognostic value. *Nat. Commun.* 2015; 6: 5899.
22. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490(7418): 61—70.
23. Leijen S. N., Schellens J. H., Shapiro G. K. et al. A phase I pharmacological and pharmacodynamic study of MK-1775, a Wee1 tyrosine kinase inhibitor, in monotherapy and combination with gemcitabine, cisplatin, or carboplatin in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(36): 4371—80.
24. Hartman A. R., Kaldate R. R., Sailer L. M. et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2012; 118(11): 2787—95.
25. Palmer J. R., Boggs D. A., Wise L. A. et al. Parity and lactation in relation to estrogen receptor negative breast cancer in African American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(9): 1883—91.

Поступила 05.04.2019.

Принята к печати 24.05.2019.

Д. А. ЦЕРКОВСКИЙ, Т. П. АРТЕМЬЕВА

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

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

Рассматриваются и систематизируются ключевые аспекты этиологии, патогенеза и клинического течения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. Представлены основные подходы к ее лечению, а также определено место фотодинамической терапии в лечении пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: лейкоплакия, полость рта, методы лечения, фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия.

The authors examine and systematize the key aspects of the etiology, pathogenesis and clinical course of the oral mucous membrane leukoplakia. The authors present the main approaches to the pathology treatment as well as determine the photodynamic therapy place in managing patients with this pathology.

Key words: leukoplakia, oral mucous membrane, methods of treatment, photosensitizer, photodynamic therapy.

HEALTHCARE. 2019; 11: 36—40.

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR ORAL MUCOUS MEMBRANE IDIOPATHIC LEUKOPLAKIA

D. A. Tserkovsky, T. P. Artsemyeva

Лейкоплакия — это заболевание слизистой оболочки полости рта, в основе которого лежит хроническое воспаление, сопровождающееся нарушением ороговения, включая гиперкератоз и паракератоз. Развитие лейкоплакии слизистой оболочки полости рта наиболее характерно для пациентов в возрасте от 30 до 70 лет. Частота встречаемости заболевания варьирует по различным данным от 0,2 до 4,3% (в среднем у мужчин — 4,3%, у женщин — 1,9%) [1].

Причина развития лейкоплакии окончательно не установлена. Точного механизма возникновения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта не существует. В настоящее время многие исследователи предполагают, что для начала изменения слизистой оболочки необходимо постоянное действие раздражающего фактора (хроническое воспаление). Хроническое воспаление запускает каскад сложных механизмов, приводящих к изменениям в слизистой оболочке, изменению метаболизма, а именно — кератозу (утолщение слизистой оболочки).

Основными предрасполагающими факторами риска и причинами развития заболевания могут быть следующие раздражители:

1) экзогенные:

- курение табака;
- употребление в пищу пряностей, острых или кислых блюд, чрезмерно горячей пищи, спиртных напитков;

- постоянное механическое повреждение слизистой оболочки полости рта острым краем зуба, неотшлифованной пломбой, некачественным ортопедическим протезом;

- гальванизм пломб, протезов и иных металлических конструкций в полости рта;

- побочное действие ряда лекарственных препаратов;

- вирусное поражение (вирус папилломы человека);

- грибковое поражение (*Candida albicans*);
- профессиональная вредность (электрики, шахтеры, нефтяники и др.);

2) эндогенные:

- заболевания желудочно-кишечного тракта;
- заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (сахарный диабет);

- гиповитаминоз (недостаток витамина А);
- хронические воспалительные процессы;
- нейродистрофические изменения слизистых оболочек (при стоматите, гингивите);

- анемия;
- ВИЧ-инфекция;
- наследственная предрасположенность к дискератозам.

Клиническая картина и прогноз лейкоплакии слизистой оболочки полости рта во многом определяется локализацией патологического процесса. Наиболее частая локализация: язык, щеки, углы рта, губы, слизистая оболочка твердого и мягкого неба, дно рта.

Самой распространенной формой лейкоплакии является идиопатическая. Различают следующие клинические формы идиопатической лейкоплакии (классификация по МКБ10, К 13.20):

- простая (плоская);
- веррукозная;
- эрозивно-язвенная [2].

Простая (плоская) лейкоплакия является наиболее распространенной формой заболевания. Для клинического течения данной формы характерно отсутствие объективных ощущений. Отмечается чувство стянутости и жжения на слизистых оболочках, при обширных очагах на языке возможно снижение вкусовых ощущений. Участки гиперкератоза могут иметь различную форму и размеры, однако они не возвышаются над уровнем слизистой. На поверхности пораженных участков образуется налет, который не соскабливается при

значительном усилии. Цвет пятен может варьировать от мутно-белого до серого. Поверхность слизистой из-за гиперкератоза становится сухой и шероховатой на ощупь. Признаки воспаления отсутствуют [3] (рис. 1, цв. вклейка).

Веррукозная форма развивается на фоне плоской лейкоплакии и встречается в двух клинических формах — бляшечной и бородавчатой. Данная форма заболевания возникает в случае продолжающегося воздействия раздражающих факторов (стоматологические дефекты, дым сигарет, горячая пища и др.).

Главным клиническим признаком первой формы является бляшка перламутрово-белого или желтого цвета, возвышающаяся над поверхностью слизистой, имеющая четкие зазубренные границы и шероховатую поверхность, вызывающая у пациентов чувство неудобства. Болезненность при надавливании отсутствует. Для бородавчатой формы характерно появление бугристых образований серого или белого цвета высотой до 2—5 мм (рис. 2, цв. вклейка). Пациенты, имеющие данную форму заболевания, отмечают жалобы на болевой синдром, чувство сильного жжения, возникающее при приеме пищи. Среди субъективных ощущений также встречается ощущение шероховатости и стянутости на пораженных участках [3].

Простая и веррукозная лейкоплакия, как правило, переходит в эрозивно-язвенную форму, которая часто сопровождается возникновением выраженных болевых ощущений. Эрозии могут быть одиночными и множественными на фоне гиперкератоза. Трещины и эрозии поддаются лечению с большим трудом и демонстрируют тенденцию к постоянному рецидивированию и увеличению в размерах. Болезненность возникает как в покое, так и во время приема пищи [3] (рис. 3, цв. вклейка).

Идиопатическая лейкоплакия относится к предраковым заболеваниям. Так, простая форма при благоприятных обстоятельствах может длительно не прогрессировать. Тем не менее, по данным Н.М. Chen и соавт., частота ее малигнизации составляет 1—7%, для веррукозной формы — более 18—25% и для эрозивно-язвенной — 21—30% [4]. Изменение цвета патологических очагов до коричневатого, увеличение и болезненность лимфатических узлов свидетельствуют о тяжести патологического процесса и о возможности малигнизации.

По другим данным, на 100% пациентов, обращающихся с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта, приходится 5,6% предраковых состояний и 4,87% случаев раннего рака. Это пациенты с веррукозной и эрозивно-язвенной формами лейкоплакии, у которых предрак может трансформироваться в инвазивный плоскоклеточный рак. Начинаясь или прогрессирующая карцинома слизистой оболочки рта из-за усиленного ороговения может имитировать лейкоплакию. Поэтому любой случай лейкоплакии, который не поддается четкому определению и не является однозначно доброкачественным, требует гистологического и других исследований, чтобы вовремя диагностировать предраковое состояние или рак [5].

Общие подходы к лечению идиопатической формы лейкоплакии

Согласно клиническим рекомендациям, разработанным Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» и государственным бюджетным образовательным учреждением «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», принципы лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта предусматривают одновременное решение следующих задач:

- предупреждение травмирования слизистой оболочки полости рта, вызванного дефектами в зубных рядах, острыми краями разрушенных зубов и зубными протезами, курением, а также защита от действия неблагоприятных метеорологических факторов;
- устранение или уменьшение очага лейкоплакии;
- повышение общей резистентности организма;
- повышение качества жизни пациента;
- проведение профилактических осмотров населения с целью санации и индивидуальной санитарно-просветительной работы;
- обязательное диспансерное наблюдение за пациентами с лейкоплакией у врача-стоматолога 2—3 раза в год с оценкой состояния зубно-челюстной системы и зубных протезов при их наличии;
- при подозрении на наличие соматических заболеваний консультация и/или лечение у специалистов соответствующего профиля.

Лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта преимущественно консервативное с регрессом патологических очагов при прекращении действия раздражающих факторов. Местное лечение включает санацию полости рта (полоскание рта растворами антисептиков, отварами цветков ромашки, липового цвета), рациональное и грамотное оказание стоматологической помощи (проведение контролируемой чистки зубов, удаление зубного камня, шлифование острых краев зубов, замена металлических пломб и протезов из разнородных металлов, ортодонтическая коррекция, включающая рациональное протезирование), а также обучение пациентов гигиене, тщательному уходу за ртом и мотивирование к отказу от вредных привычек (курение).

Рекомендовано назначение поливитаминных комплексов витаминов А, В и Е в виде растворов для приема внутрь и аппликационного применения. Местно назначают кератопластические средства (лекарственные средства, улучшающие трофику тканей). При необходимости используют обезболивающие и гипосенсибилизирующие препараты, микроэлементы.

В случае если у пациента плоская форма лейкоплакии трансформировалась в веррукозную или эрозивно-язвенную, производят хирургическое удаление пораженного участка (иссечение) с обязательным гистологическим исследованием [6]. Определенным потенциалом обладают физиотерапевтические методы лечения (диатермокоагуляция, криодеструкция).

Фотодинамическая терапия в лечении лейкоплакии слизистых оболочек полости рта

Остается высокой частота случаев неизлеченности заболевания, что требует поиска новых подходов в лечении, основанных на принципиально иных механизмах воздействия на патологические очаги лейкоплакии. В последние годы возникает большой интерес к применению лазерных технологий в лечении различных форм лейкоплакии [7]. Одним из таковых подходов является фотодинамическая терапия (ФДТ) — перспективный метод органосохраняющего лечения пациентов с идиопатической формой лейкоплакии слизистых оболочек полости рта. Согласно определению профессора Е. Ф. Странадко, ФДТ представляет собой метод локальной активации селективно накопившегося в опухолевой ткани специального вещества — фотосенсибилизатора (ФС) — видимым красным цветом, что в присутствии кислорода в тканях приводит к развитию фотохимических реакций I и II типов, результатом которых является разрушение опухолевых клеток [8] (рис. 4, цв. вклейка).

ФДТ является результатом комбинированного взаимодействия трех компонентов — ФС, света и кислорода. В основе реализации противоопухолевого эффекта лежит избирательная лазерная фотодеструкция предварительно сенсибилизированной опухолевой ткани [9]. Действие ФДТ включает прямое цитотоксическое действие на опухоль, приводящее к апоптозу и аутофагии опухолевой клетки, а также повреждение микрососудистого русла опухоли вследствие развивающегося сосудистого стаза, тромбоза и кровоизлияний, приводящих к ее гипоксии и последующей гибели путем ишемического некроза [10].

С технической точки зрения сеанс ФДТ включает несколько этапов. На первом этапе производится аппликационное или внутривенное введение ФС, на втором — циркуляция ФС в системном кровотоке, на третьем — аккумуляция (накопление) ФС в патологически измененных тканях в течение 2—48 ч в зависимости от его класса, на четвертом — фотооблучение (ФО) патологически измененных тканей, на финальном этапе — реализация эффекта ФДТ (некроз пораженных тканей) (рис. 5).

Подавляющее количество исследований в области применения ФДТ в лечении лейкоплакии слизистых оболочек полости рта в последние годы посвящены использованию 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и ее производных, а также метиленового синего в качестве аппликационных лекарственных средств.

S. J. Wong и соавт. в рамках I фазы клинического испытания апробировали ФДТ с 5-АЛА (30—60 мг/кг) у 11 пациентов с лейкоплакией слизистых оболочек полости рта. Фотооблучение (ФО) осуществляли в экспозиционных дозах от 2 до 8 Дж/см² ($\lambda=565$ нм). Авторы сообщили о хорошей переносимости и потенциальной эффективности метода в отношении данной категории пациентов [11].

U. Romeo и соавт. сообщили об успешном применении ФДТ с аппликационной формой 5-АЛА в лечении пациента с веррукозной формой лейкоплакии правой щеки. Авторы отметили, что после 4 сеансов ФО в экспозиционной дозе 100 Дж/см² ($\lambda=635$ нм) в течение 12 мес не было отмечено рецидива заболевания [12].

В исследовании N. P. Selvam и соавт. было включено 5 пациентов с верифицированным диагнозом лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. ФО патологических очагов было проведено через 24 ч после перорального приема 10% 5-АЛА в экспозиционной дозе 100 Дж/см² ($\lambda=630\pm 5$ нм). Количество сеансов для каждого пациента составило 6—8. При контрольном наблюдении через 1 мес после проведенного лечения частота полных клинических и частичных регрессий составила по 40% [13].

S. W. Prasanna и соавт. сообщили о лечении 15 очагов лейкоплакии слизистой оболочки полости рта методом ФДТ с применением 5% раствора метиленового синего. ФО осуществляли через 5 мин после нанесения ФС в экспозиционной дозе 120 Дж/см² ($\lambda=630\pm 10$ нм). Авторы отметили хорошую переносимость метода пациентами и достижение 53,3% полных клинических регрессий патологически измененных тканей [14].

Y. Nan и соавт. сообщили об опыте применения ФДТ у 29 пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта с 20% гелем 5-АЛА и ФО в экспозиционных дозах от 90 до 180 Дж/см² и высокой плотностью мощности излучения 500 мВт/см² ($\lambda=632$ нм). Частота полных регрессий составила 55,2%, частичных — 31% [15].

M. Sulewska и соавт. представили данные о 15 пациентах со 124 очагами лейкоплакии слизистой оболочки полости рта, пролеченных методом ФДТ с аппликационной формой 5% раствора 5-АЛА. ФО осуществляли в экспозиционной дозе 150 Дж/см² ($\lambda=630$ нм), курс лечения включал 10 сеансов. Авторами отмечено существенное уменьшение площадей патологически измененных тканей при контрольном наблюдении через 12 мес (на 62,91%) [16].

В метаанализе результатов 16 исследований, проведенных в период с 1993 по 2016 г. (352 пациента), в которых изучалось применение ФДТ в лечении пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта, Y. Li и соавт. сообщили о высокой частоте полных (32,9%) и частичных регрессий (43,2%) после проведенного лечения. В качестве ФС применяли 5-АЛА, фотофрин, метиленовый синий и хлорин еб. ФО проводилось на лазерных установках, генерирующих излучение с плотностью мощности 100—150 мВт/см² ($\lambda=420—660$ нм). В сроки наблюдения от 1 до 119 мес частота рецидивов заболевания варьировала в зависимости от клинической формы, размеров и степени распространенности от 0 до 60% [1].

На данный момент в печати встречаются единичные публикации, посвященные применению хлориновых ФС в качестве лекарственных средств для ФДТ. Так, M. Pietruska и соавт. опубликовали статью о применении ФДТ с ФС хлоринового ряда «Фотолон»

в лечении 23 пациентов с 44 очагами плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. ФО проводили с использованием экспозиционной дозы 90 Дж/см² ($\lambda=660$ нм). Авторы отметили статистически значимое уменьшение площадей патологически измененных тканей после ФДТ на 53,8%. В 27,27% (n=20) пролеченных очагов зафиксирована полная регрессия, в 50% (n=22) — частичная [17].

В собственном исследовании нами было пролечено 60 пациентов с верифицированным диагнозом лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. ФО проводили через 2,5—3,0 ч после введения ФС «Фотолон» с использованием полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ» (Lemt, Республика Беларусь, $\lambda=660\pm 5$ нм). Экспозиционные дозы варьировали от 25 до 100 Дж/см² при плотности мощности лазерного излучения от 0,07 до 0,13 Вт/см² (в зависимости от клинической формы заболевания и степени его распространенности). Во время сеанса все пациенты отмечали чувство жжения, покалывания и болевой синдром в зоне воздействия, интенсивность которого зависела от локализации патологического очага.

В ранние сроки после ФДТ в зоне лечения развивался геморрагический некроз с выраженной экссудацией и отеком окружающих тканей с последующим образованием фибриновых наложений. В течение 2—8 сут после проведенного лечения пациенты отмечали болевые ощущения различной степени выраженности в области воздействия, которые хорошо купировались назначением ненаркотических анальгетиков и седативных препаратов. У 94% пациентов при контрольном осмотре через 1—3 мес после лечения отмечена полная регрессия патологических очагов. У 6% пациентов, имеющих веррукозную форму лейкоплакии, — частичная регрессия [3].

В связи с развитием очагов некроза и появлением фибриновых наложений в зоне воздействия возникла необходимость в постоянной обработке полости рта растворами антисептиков (противовоспалительные травяные сборы, фурацилин). Со вторых-третьих суток осуществляли аппликации солкосерилом, гелем «Метрогил Дента», облепиховым маслом с целью ускорения отторжения фибриновых наложений и участков некроза, а также стимуляции заживления и эпителизации. На фоне проводимых лечебных мероприятий эпителизация раневого дефекта происходила в сроки 3—6 нед в зависимости от локализации, клинической формы роста и размеров патологического очага и параметров ФДТ [3].

Особенности кровоснабжения слизистой оболочки орофарингеальной зоны и высокая всасывающая способность слизистой оболочки полости рта способствовали развитию явлений аутоинтоксикации, связанной с резорбцией продуктов распада в результате некроза ткани. Данные явления купировались назначением обильного щелочного питья (минеральная вода), витаминов, антигистаминных лекарственных средств [3].

Следует отметить хорошие функциональные и косметические результаты ФДТ с ФС «Фотолон», кото-

рые зарегистрированы у подавляющего количества пациентов. На месте резорбированных патологических тканей формировался нежный белесоватый рубец. Пациентам с частичной регрессией было проведено повторное лечение с применением метода ФДТ. Эффективность лечения через 1—2 мес оценена как полная регрессия [3]. Полученные результаты иллюстрированы клиническими примерами (рис. 6—8, цв. вклейка).

Заключение

Все вышесказанное позволяет судить о методе ФДТ как об эффективной опции органосохраняющего лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта. Полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения высокого числа полных регрессий после проведенного лечения. Успешное применение ФДТ в лечении данной патологии связано с наличием у метода целого ряда преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения, а именно:

- минимальная токсичность для окружающих нормальных тканей в связи с избирательным накоплением ФС в опухоли;
- минимальный риск возникновения выраженного болевого синдрома;
- незначительные системные эффекты;
- отсутствие механизмов первичной и приобретенной резистентности;
- возможность амбулаторного проведения сеанса;
- возможность комбинации с другими методами лечебного воздействия;
- отсутствие лимитирующих кумулятивных доз ФС и светового воздействия, возможность многократного повторения процедуры;
- удобство применения при множественном характере поражения;
- хорошие косметические результаты;
- возможность реализации органосохраняющих методов лечения.

Основными показаниями к применению ФДТ в лечении этой категории пациентов являются: гистологически верифицированный диагноз; любая клиническая форма; неэффективность других методов консервативного лечения; наличие противопоказаний для проведения операции; отказ пациента от применения других методов лечения.

Контактная информация:

Церковский Дмитрий Александрович — к. м. н., зав. лабораторией фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район. Сл. тел. +375 17 389-95-36.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. А. Ц., Т. П. А.
Сбор и обработка материала: Д. А. Ц.
Статистическая обработка данных: Д. А. Ц., Т. П. А.
Написание текста: Д. А. Ц., Т. П. А.
Редактирование: Д. А. Ц.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Li Y., Wang B., Zheng S., He Y. *Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: A systematic review. Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2019; 25: 17—22.
2. Латышева С. В., Будевская Т. В. Клинические аспекты лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. *Современная стоматология.* 2013; 1: 28—31. [Latysheva S. V., Budevskaya T. V. *Clinical manifestation of oral leukoplakia. Sovremennaya stomatologiya.* 2013; 1: 28—31. (in Russian)]
3. Истомин Ю. П., Артемьева Т. П., Церковский Д. А. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором «фотолон». *Biomed. Photonics.* 2016; 5(2): 13—20. [Istomin Ju. P., Artemiyeva T. P., Tserkovskij D. A. *Photodynamic therapy for oral mucosa leukoplakia with photon photosensitizer.* (in Russian)]
4. Chen H.-M., Yu C.-H., Tsai T. et al. *Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia, oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia. Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2007; 4: 44—52.
5. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Лейкоплакия. Режим доступа: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols/protokol_leikoplakiya.php. [Clinical recommendations (therapy protocols). *Leukoplakia.* Available at: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols/protokol_leikoplakiya.php. (in Russian)]
6. Van der Wall I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2015; 20(6): 685—92.
7. Monteiro L., Barbieri C., Warnakulasuriya S. et al. *Type of surgical treatment and recurrence of oral leukoplakia: A retrospective clinical study. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2017; 22(5): 520—6.
8. Странадко Е. Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии: Обзор. *Лазерная медицина.* 2002; 6(1): 4—8. [Stranadko E. F. *Historical essay on the development of photodynamic therapy: An overview. Lazernaya meditsina.* 2002; 6(1): 4—8. (in Russian)]
9. Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W. et al. *Photodynamic therapy. J. Natl. Cancer Ins.* 1998; 90(12): 889—905.
10. Agostinis P., Berg K., Cengel K. A., et al. *Photodynamic therapy of cancer: An update. CA Cancer J. Clin.* 2011; 61(4): 250—81.
11. Wong S. J., Campbell B., Massey B. et al. *A phase I trial of aminolevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of oral leukoplakia. Oral Oncol.* 2013; 49(9): 970—6.
12. Romeo U., Russo N., Palaia G. et al. *Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report. Ann. Stomatol. (Roma).* 2014; 5(2): 77—80.
13. Selvam N. P., Sadaksharam J., Singaravelu G. et al. *Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: A pilot study. J. Cancer Res. Ther.* 2015; 11(2): 464—7.
14. Prasanna S. W., Ingle E., Aruna P. R. et al. *Photodynamic therapy of oral leukoplakia and oral lichen planus using methylene blue: A pilot study. J. Innov. Optical Health Sci.* 2015; 8(1): 1—11.
15. Han Y., Xu S., Jin J. et al. *Primary clinical evaluation of photodynamic therapy with oral leukoplakia in Chinese patients. Front. Physiol.* 2019; 9: 1—9.
16. Sulewska M., Duraj E., Sobaniec S. et al. *A clinical evaluation of efficacy of photodynamic therapy in treatment of reticular oral lichen planus: A case series. Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2019; 25: 50—7.
17. Pietruska M., Sobaniec S., Bernaczyk P. et al. *Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2014; 11(1): 34—40.
18. Истомин Ю. П., Артемьева Т. П., Церковский Д. А. Многокурсовая фотодинамическая терапия веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта (клиническое наблюдение). *Biomedical Photonics.* 2016; 5(3): 41—2. [Istomin Yu. P., Artemiyeva T. P., Tserkovskiy D. A. *Multiple-course photodynamic therapy for verrucous leukoplakia of mucous membrane of body of the tongue (case report). Biomed. Photonics.* 2016; 5(3): 41—2. (in Russian)]

Поступила 28.03.2019.

Принята к печати 24.05.2019.

Читайте в следующих номерах:

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Л. В. Науменко Результаты лечения меланомы радужки и цилиарного тела глаза

Лекции и обзоры

- ✓ Ю. К. Абаев Хороший доктор. Часть 5. Лекарство под названием «Врач»

Обмен опытом

- ✓ В. Г. Богдан и соавт. Лечение пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с использованием плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов

Круглый стол

- ✓ Рациональная комбинированная лекарственная терапия при гастропатиях

Ю. К. АБАЕВ

ХОРОШИЙ ДОКТОР. ЧАСТЬ 4. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ВРАЧЕВАНИЕ

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Врач должен обращать внимание
не только на закономерности,
но и на случайности.

Гиппократ

Охарактеризованы причины возникновения, истоки, принципы и значение доказательной медицины. Представлены варианты клинических испытаний, предназначенных для оценки эффективности медицинских вмешательств, среди которых золотым стандартом являются рандомизированные контролируемые испытания. Дана характеристика метаанализа, систематических и общих обзоров. Приведены достоинства и недостатки концепции доказательной медицины. Подчеркнуто значение опыта в практической деятельности врача. Автор призывает следовать традициям врачевания и применять данные, полученные с помощью технологий доказательной медицины, только с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Ключевые слова: доказательная медицина, рандомизированные испытания, метаанализ, систематический обзор, врач, пациент, врачевание.

The evidence-based medicine appearance causes, sources, principles, and significance are characterized. Variants of clinical trials for assessing the medical interference efficiency including randomized controlled trials as the gold standard are presented. Meta-analyses, systemic and general reviews are described. The evidence-based medicine concept advantages and drawbacks are specified. The importance of the doctor's experience in his/her practical activities is stressed. The author urges to follow the doctoring traditions and make use of the data obtained with evidence-based medical technologies nevertheless taking into account the patient's individuality.

Key words: evidence-based medicine, principles, randomized studies, meta-analysis, systemic review, doctor, patient, doctoring.

HEALTHCARE. 2019; 11: 41—48.

GOOD DOCTOR. PART 4. EVIDENCE-BASED MEDICINE AND DOCTORING

Yu. K. Abayev

Понятие «доказательная медицина» (evidence-based medicine) предложено в 1990 г. учеными из канадского университета Мак-Мастера (McMaster University, Hamilton, Ontario) [1]. Доказательная медицина — это концепция нового клинического мышления, призванная сыграть по замыслу авторов существенную роль в работе национальных служб здравоохранения и обеспечить наиболее эффективное и экономичное лечение пациентов [2, 3]. Доказательная медицина не является какой-то новой наукой, скорее это попытка радикально повернуть медицину от искусства к науке.

Термин «доказательная медицина», столь популярный в настоящее время, распространяется на широкий круг проблем как практической, так и научной областей медицинского знания. Появление медицины, основанной на доказательствах, явилось результатом закономерного развития науки, клинической практики и общей тенденции развития общества. Данная технология меняет сложившуюся в течение многих веков систему авторитарных отношений в медицине. Фактически это новый, более строгий формализованный подход к получению, оценке и применению медицинских знаний, который, хотя и был озвучен еще в XIX в., получил мощный толчок развития лишь 10—15 лет назад. Первыми разделами медицинского зна-

ния, которые столкнулись с проблемой четкой формализации алгоритма принятия решений, были клиническая эпидемиология и клиническая фармакология, но вскоре и другие медицинские специальности пришли к необходимости решения подобных задач. На системном уровне подход такого рода дает возможность не вкладывать финансовые средства в сомнительные, не оправдавшие себя методы диагностики и лечения, что позволяет более эффективно использовать имеющиеся ресурсы [4—8].

Началом широкого применения количественного метода в медицине стал XX в., когда статистический анализ оценки действенности лекарственных средств и методов лечения начал все больше входить в медицинскую практику. Однако концепция, обосновывающая применение количественного подхода для определения эффективного способа лечения, имеет более давнюю историю.

Трудно поверить, но всего два столетия назад медицина несла скорее угрозу для жизни пациента, чем спасение. И дело не только в том, что применялись такие «лечебные» процедуры, как обильные кровопускания, изнуряющие клизмы, длительное лишение еды и питья, прижигание ран раскаленным железом и др. В арсенале врачей не было по-настоящему эффективных лечебных средств, почти все «лекарства»

того времени в лучшем случае могли считаться биодобавками. Но самое главное — не было умения распознавать болезни и отсутствовали критерии оценки действенности лечения. Однако в середине XIX в. положение начало меняться [9].

Французский врач П. Луи (1787—1872) в 1835 г. опубликовал результаты изучения последствий кровопускания при некоторых воспалительных заболеваниях, где, опираясь на количественную оценку, показал, что догматическое представление о кровопускании, которое широко применялось со времен античной Греции, является ложным [10]. Исследование, поставившее под сомнение освященный веками метод, шокировало медицинское сообщество и спровоцировало интенсивные дебаты в Королевской академии наук (1835) и в Королевской медицинской академии (1837). Однако результаты, полученные П. Луи, были настолько убедительны, что постепенно использование кровопускания, применявшегося на протяжении многих столетий, было прекращено.

Последователем П. Луи, сделавшим следующий шаг в применении количественного метода в медицине, был его соотечественник Ж. Гавар (1809—1890). В своей книге «Общие принципы медицинской статистики» (1840) он утверждал, что вывод о преимуществе одного метода лечения над другим не должен основываться на умозрительном заключении, а только на результатах, полученных в процессе наблюдения над достаточным количеством больных, получавших разное лечение. При этом отличие в эффективности должно превышать определенную пороговую величину, если разница ниже этой величины, его следует игнорировать [11].

Через несколько лет после исследований П. Луи и Ж. Гавара венгерский врач-акушер И. Земмельвейс (1818—1865) начал энергичную борьбу за обеззараживание рук врача. На этот поистине донкихотский подвиг его подтолкнули данные, неумолимо свидетельствовавшие о том, что даже в лучших клиниках женщины умирали от родильной горячки намного чаще, чем те, которые рожали дома. И хотя последователей у экспансивного И. Земмельвейса не было и его героические усилия закончились смертью в доме умалишенных, количественный метод распространялся. В конце 1860-х гг. английский хирург Дж. Листер (1827—1912), опираясь на статистику, приступил к последовательному введению в хирургическую практику антисептики, а дальше — великие открытия Л. Пастера (1822—1895), Р. Коха (1843—1910) и других ученых позволили перейти в подлинное наступление на болезни [12].

В 1898 г. датский микробиолог и патологоанатом Й. Фибигер (1867—1928) опубликовал результаты клинического испытания, в ходе которого сравнивал результаты лечения больных дифтерией, распределенных на группы получавших и не получавших противодифтерийную сыворотку. Однако данная работа осталась незамеченной. В 1948 г. были опубликованы результаты изучения эффекта стрептомицина при лечении пациентов с туберкулезом, проведенного в Вели-

кобритании. Именно это испытание считается первым, соответствующим современным методологическим стандартам рандомизации (случайное распределение) и проведения статистического анализа [9].

Во второй половине XX в. появилось много новых методов диагностики и лечения болезней, которые требовали объективной оценки. Роль материального базиса для развития доказательной медицины сыграло широкое распространение компьютерной техники, библиографических баз данных и интернета, который обеспечил практически мгновенный доступ к интересующей научной информации. Однако научно-технический прогресс был не единственным фактором развития доказательной медицины, значительную роль сыграли и другие причины [13, 14]:

- изменение структуры заболеваемости в сторону роста частоты хронических болезней с длительностью течения в десятки лет привело к потере четких ориентиров, базируясь на которые врач мог бы сказать, что назначенное лечение приводит к улучшению прогноза для пациента. В связи с этим наблюдается все большая зависимость от вторичных источников информации;

- увеличение объема научной информации. Ежегодно в медицинскую практику внедряются новые лекарственные средства, методы лечения и диагностики. Они активно изучаются в многочисленных клинических исследованиях, результаты которых не всегда однозначны, а иногда и прямо противоположны. Чтобы использовать полученные научные данные в практике, их необходимо тщательно анализировать и обобщать;

- нехватка финансовых средств. Из большого числа предлагаемых методов, средств лечения и диагностики необходимо выбрать те, которые наиболее эффективны и лучше переносятся больным. При этом следует учитывать, что новизна и значительная стоимость нового вмешательства не являются гарантией его более высокой эффективности;

- важнейшей ценностью для современной цивилизации является свободная личность и ее неотъемлемые права. Врач обязан предоставить пациенту информацию о методах лечения и помочь ему критически оценить их. Вместе с тем для самого врача все более важным становится самосовершенствование, которое базируется на поиске информации о новых медицинских технологиях и их критической оценке.

Несмотря на широкое распространение, доказательная медицина может вызвать неоднозначное отношение. Вряд ли есть сомневающиеся в необходимости подтверждения эффективности и безопасности методов диагностики и лечения, однако вопрос заключается в том, что может служить таким доказательством. Каждый врач полагает, что в своей практике он ориентируется на подлинные научные данные. Но так ли это на самом деле?

Одним из путей разработки новых лекарственных средств является изучение механизмов развития заболеваний, что позволяет определить «мишени» для воздействия лекарственных средств. Считается, что

лекарство, благоприятно действующее на то или иное звено патогенеза, эффективно в лечении болезни, однако на практике приходится сталкиваться с иной ситуацией. Так, одним из основных медиаторов бронхоспазма является гистамин, однако антигистаминные средства малоэффективны в лечении бронхиальной астмы. Другой пример — широко распространенное в середине прошлого века определение уровня соляной кислоты в желудке привело к предположению, что снижение кислотопroduкции при помощи антихолинергических средств должно обеспечить хороший клинический эффект. Однако результаты исследований продемонстрировали отсутствие заметного лечебного действия. Примером также может служить использование антикоагулянтов при инфаркте миокарда. В 1950-х гг. механизмы свертывания крови привлекали пристальное внимание ученых и применение недавно открытых антагонистов витамина К при тромбозе коронарных артерий было признано теоретически оправданным. Однако после проведения рандомизированных клинических испытаний стало ясно, что использование антагонистов витамина К не оказывает положительного эффекта [9, 15, 16].

В последние годы отмечается тенденция к широкому использованию методов лечения, эффективность которых доказана в клинических испытаниях*. Между тем, в медицине большую роль играет субъективный фактор, который иногда может привести к ложным представлениям о том или ином лекарственном средстве. До сих пор используются необоснованные методы лечения, представляющие собой стереотипы, которые тиражируются в медицинской печати. Такими примерами являются [9]:

- применение антимикробных средств (антибиотики, сульфаниламиды и др.) при острых респираторных вирусных инфекциях;
- использование так называемых гепатопротекторов для лечения пациентов с циррозом печени;
- применение кокарбоксилазы, рибоксина для лечения сердечной недостаточности;
- парентеральное введение витаминов с целью вспомогательного лечения различных заболеваний;
- назначение ангиопротекторов для лечения диабетической микроангиопатии;
- применение антигистаминных средств для лечения среднетяжелой астмы;
- назначение средств метаболической коррекции энергетического обмена ишемизированного миокарда;
- использование неактивных форм витамина D₃ для лечения остеопороза.

Со времен Древней Греции в медицине существовало два направления — теоретическое и эмпирическое. Представители первого направления видели свою задачу в накоплении знаний о человеческом организме и механизмах развития болезней. Сторонники эмпирического направления, напротив, скептически от-

носились к любым теориям и считали основой медицины непосредственное наблюдение за больными. Безусловно, необходимы оба подхода, экспериментальные исследования способствуют накоплению теоретических знаний, на базе которых создаются новые методы диагностики и лечения, а в ходе клинических испытаний оценивается их эффективность. В основе доказательной медицины лежит эмпирический подход, поскольку главный ее принцип состоит в непосредственном наблюдении за состоянием пациентов на фоне медицинского вмешательства [15, 19].

Любая наука базируется на научно обоснованных фактах и доказательствах. Исследователь может сказать, что имеются веские основания считать какую-либо теорию верной, если ее положения подтверждаются результатами экспериментальных исследований. В доказательной медицине иная ситуация: метод лечения считается эффективным, если частота излечения пациентов, получавших его, превышает таковую у не получавших. При этом различие должно превосходить определенную пороговую величину, а чтобы убедиться в этом, проводится статистический анализ [20, 21].

Каждый врач постоянно анализирует информацию о лекарственных средствах, методах лечения и диагностики, источником которой могут быть статьи в научных журналах, лекции, конференции, мнение коллег и т.д. Не всегда эта информация оказывается достаточно объективной, поэтому нужно четко представлять, что может служить доказательством эффективности того или иного медицинского вмешательства. Ниже перечислены варианты оценки медицинских вмешательств в порядке убывания степени их доказательности [2, 9, 13]:

- рандомизированное двойное слепое контролируемое испытание. Термин «контролируемое» в широком смысле означает проведение испытания в соответствии с протоколом, под контролем этического комитета и официальных инстанций. В узком смысле такое испытание предполагает наличие контрольной группы пациентов, получающих плацебо или лечение с известной эффективностью. Под рандомизацией понимают процесс случайного распределения пациентов по группам сравнения, позволяющий добиться эквивалентности по полу, возрасту, сопутствующим болезням и т. д. групп между собой и максимально уменьшить необъективность при получении данных. Двойной слепой метод означает, что ни врач, ни больной не знают, какой препарат получит пациент;
- нерандомизированное испытание с одновременным контролем. Контролируемое испытание без рандомизации — в этом случае группы сравнения могут оказаться не полностью сопоставимыми, что снижает ценность полученных результатов, так как могут сказываться половые, возрастные различия, сопутствующие заболевания и др.;

*Клинические испытания и исследования не являются синонимами. Клинические исследования проводятся для того, чтобы получить новое знание (гипотеза, факт, теория), тогда как клинические испытания лишь подтверждают или опровергают уже известное знание, то есть меняют степень уверенности по отношению к нему [17, 18].

- нерандомизированное испытание с историческим контролем. В качестве контроля используют анамнестические данные пациентов. Отношение к историческому контролю скептическое, так как невозможно избежать субъективности при подборе пациентов в группах сравнения;

- исследование типа «случай — контроль». Каждому пациенту подбирают пару, то есть больного, сопоставимого по ряду характеристик;

- перекрестное испытание. При этом одни и те же больные вначале получают одно лечение, а затем — другое. Такое испытание можно проводить только у пациентов со стабильным течением болезни;

- результаты наблюдений. Открытое нерандомизированное исследование без группы сравнения, которое позволяет составить впечатление об эффективности медицинского вмешательства, но не подтверждает его;

- описание отдельных наблюдений. При оценке эффективности представляет интерес на начальном этапе изучения нового метода лечения. Может быть источником информации о редких нежелательных явлениях.

Несмотря на высокую степень доказательности, рандомизированные контролируемые клинические испытания не всегда дают убедительный ответ о степени эффективности медицинского вмешательства, например, вследствие малого различия между опытом и контролем или недостаточной численности пациентов в сравниваемых группах, поэтому возникает необходимость объединить результаты отдельных испытаний. Для этого применяется метаанализ — обобщенная оценка отдельных сопоставимых испытаний, в результате чего они сливаются в одно большое. Таким образом, удается подвести суммарный итог усилий многих исследовательских коллективов. Для обзоров такого типа используют термин «систематические (систематизированные) обзоры» [22, 23].

Систематические обзоры отличаются от традиционных описательных обзоров литературы. В описательных обзорах не используются строго научные методы, которые применяются при изложении результатов научных исследований. Обычно в них рассматривается широкий круг вопросов, редко указывается принцип отбора данных, обобщение носит качественный характер, не всегда делаются выводы. В результате такие обзоры часто отражают лишь субъективное мнение авторов.

Результаты метаанализа, являясь более строгими и, как правило, количественными, могут не совпадать с выводами описательного обзора. Классическим примером расхождения результатов описательного обзора литературы и ее систематического анализа (количественного анализа, метаанализа) служит публикация лауреата Нобелевской премии профессора Л. Полинга (1901—1994) о снижении заболеваемости простудными заболеваниями в результате применения аскорбиновой кислоты. Этот вывод не был подтвержден результатами метаанализа [24].

Качественный метаанализ позволяет дать надежную оценку эффективности вмешательства или, по

крайней мере, сформулировать вопросы, ответы на которые могут быть получены в дальнейших исследованиях [1]. Однако необходимо помнить, что результаты метаанализа, как и любого другого научного исследования не являются непогрешимыми [22, 23]. Качество метаанализа зависит от качества анализируемых клинических испытаний. Если в метаанализ включены небольшие по объему испытания с вариabельными результатами, такой метаанализ может оказаться малоинформативным.

Проведение метаанализа и составление систематических обзоров — трудоемкая работа, требующая коллективных усилий многих исследователей. В 1992 г. основана международная организация — Кокрановское сообщество (Cochrane Collaboration), представляющее собой сеть связанных друг с другом центров в разных странах. Цель сообщества — создание регистра всех рандомизированных клинических испытаний, необходимых для создания систематических обзоров, которые включаются в базу данных Кокрановской библиотеки [3, 9]. Следует отметить, что невысокое качество научных публикаций в СНГ приводит к тому, что их результаты редко учитываются в систематических обзорах (менее 10%) [14—16].

Использование принципов доказательной медицины становится основой принятия решений для медицинского сообщества и является главным инструментом в выборе медицинских технологий у 100% врачей США, Канады и более чем у 80% медиков Западной Европы. Между тем, стремление к достоверности не является чем-то новым в медицине. Еще Гиппократ предупреждал, что «удобный случай скоропременно, опыт обманчив, суждение затруднительно» [25]. Наши великие предшественники это хорошо понимали. Они делали выводы на более чем скромном по нынешним меркам количестве наблюдений, не пользовались современными статистическими методами, зато компенсировали эти недостатки вдумчивым анализом и многолетней проверкой, прежде чем решались поделиться результатами своих исследований.

Английский врач Э. Дженнер (1749—1823) обратил внимание на то, что люди, переболевшие оспой коров, не заболевают натуральной оспой. В течение 20 лет он продолжал наблюдения и только в 1796 г. решился привить восьмилетнему Дж. Филипсу сначала коровью, а затем натуральную оспу. Убедившись в успехе вакцинации, Э. Дженнер стал смелее производить дальнейшие исследования, но опубликовал их результаты только в 1798 г. Так же поступил его соотечественник У. Уайтеринг (1741—1799). В 1775 г. один из его пациентов погибал от водянки. У. Уайтеринг считал заболевание безнадежным, но больной впоследствии выздоровел снадобьем знахарки и поправился. Пытливый доктор узнал состав этого снадобья, проверил каждую его составную часть и выявил действующее начало. Затем применил различные дозировки этого средства более чем у сотни больных и только через 10 лет, убедившись в его эффективности, поделился итогами своих наблюдений. Так медицине

был подарен дигиталис. Эти и многие другие врачи использовали примитивные методы, но их логические заключения не опровергнуты до сих пор [26, 27].

Доказательная медицина с ее методологией проведения рандомизированных клинических испытаний и метаанализа имеет большое значение для медицинской практики, в то же время необходимо сознавать присущие данному подходу ограничения. Группы пациентов, которых включают в испытания, обычно не полностью соответствуют целевой популяции больных, для которых предназначено изучаемое лекарственное средство или метод лечения. Например, эффективность антигипертензивных средств исследуется у пациентов с мягкой или умеренной эссенциальной гипертонией и остается не установленной у больных с тяжелой вторичной гипертонией. В большинстве испытаний критериями исключения являются детский, старческий возраст, наличие поражения печени, почек и т.п. При наличии «жестких» критериев отбора отсеивается до 90% и более. Кроме того, условия лечения больных в клиническом испытании отличаются от обычной практики и предусматривают частые визиты к врачу, строгий контроль приверженности к лечению, регулярные лабораторные исследования и т.д. Даже массовые, тщательно спланированные испытания не гарантируют от ошибочных заключений [26].

Несовершенна и система регистрации осложнений. Фармацевтические компании, выпускающие лекарственные средства, должны тщательно регистрировать и анализировать все побочные реакции и осложнения. Однако в действительности подобные факты иногда скрываются, если их считают несущественными, ведь в проект вложены большие финансовые средства. Столкнувшись с осложнением, врач не всегда связывает его с определенным лекарством. Впрочем, даже если причинная связь ясна, он не всегда готов сообщить об этом. Не секрет, что многие крупные клинические испытания осуществляются благодаря финансовой поддержке фармацевтических компаний, а потому медики, участвующие в таких испытаниях, склонны относиться к новому лекарству благожелательно [27].

Массовые испытания, которыми так гордится доказательная медицина, таят в себе еще один изъян особого рода. Безусловно, только при изучении больших групп испытуемых можно обнаружить закономерности, которые не видны при исследовании отдельных пациентов. В большой группе нивелируются индивидуальные особенности каждого больного — один стар, другой молод, у третьего — склонность к аллергическим реакциям, у четвертого — сердечная недостаточность, у пятого — диабет и т. д. Многоцентровые клинические испытания для того и проводят, чтобы выявить то, что наиболее существенно для данной группы пациентов в целом. Однако такой общий взгляд на проблему может иметь нежелательные последствия. Например, в рандомизированном испытании показано, что медицинское вмешательство А оказывает более значимый положительный эф-

фект, чем вмешательство Б. Из этого следует только то, что в среднем вмешательство А по сравнению с вмешательством Б эффективнее. Однако врачу приходится иметь дело с конкретным больным и всякий раз задавать вопрос: можно ли и если да, то в какой степени, распространить результаты, полученные в метаанализе, на данного пациента? Допустимо ли считать конкретного больного человека «средним»? Обычно да, но бывают исключения. Так, вмешательство А представляет собой хирургическую операцию, а Б — медикаментозное лечение. Если пациент пожилого возраста или страдает тяжелым сопутствующим заболеванием, врач может предпочесть более безопасное вмешательство Б, хотя такой выбор будет противоречить результатам контролируемого клинического испытания.

Для доказательной медицины пациент всего лишь носитель одной нозологической единицы, она не учитывает, что каждый больной человек — это личность со своими анатомическими, физиологическими, биохимическими и психологическими особенностями. Энтузиаст доказательной медицины привыкает относиться к пациентам как к представителям большой группы, они для него нечто вроде молекул, которые ничем не отличаются друг от друга. Поэтому, если кому-то из них рекомендованное лечение не помогло, врача это не слишком огорчает, что подделаешь, статистический разброс неизбежен, этому не повезло, зато многим другим стало лучше, а это главное. Такая неудача его ничему не научит, он и дальше будет поступать точно так же [26].

Однако врач лечит не среднестатистического, а конкретного пациента со всеми его индивидуальными особенностями и они могут повлиять на результат лечения. Можно, конечно, пренебречь ими и действовать строго по протоколу, это облегчит работу, но не лучше ли взять в расчет эти особенности и приспособить универсальные рекомендации к пациенту, который именно сейчас нуждается в помощи? Такое лечение не будет полностью удовлетворять требованиям доказательной медицины, однако не следует забывать, что врачевание — занятие индивидуальное, нечто вроде штучного изготовления скрипок. Чтобы подобрать лечение, которое подойдет именно для этого пациента, а не вообще для данной болезни, мало одних лабораторных и инструментальных данных, нужно хорошенько взглянуть в своего подопечного. Добросовестный и внимательный врач учтет возраст, вес, сопутствующие заболевания, приверженность к лечению, психологические и многие другие особенности пациента. Для настоящего врача пациент не просто объект, который подвергают исследованиям, чтобы поставить диагноз и назначить лечение, он видит не только поврежденный клапан сердца, камни в почке или в желчном пузыре, а живого человека со всеми его особенностями. Для этого не требуются специальные исследования, надо просто относиться к заболевшему человеку дружелюбно, со вниманием и симпатией [26—28].

Болезнь всегда содержит психологический компонент, и чтобы воздействовать на него, необходимо

проникнуть в душевный мир пациента. Приветливость и сочувствие, неподдельный интерес к мелким деталям заболевания и обстоятельствам жизни — вот ключи для постижения внутреннего мира пациента и его успешного лечения. Такое поведение врача глубоко впечатляет, вызывает признательность и доверие. Успокоить и ободрить больного, вдохнуть в него надежду на выздоровление, укрепить волю к жизни, заставить активно бороться с недугом и усердно, сознательно помогать врачу — разве это менее важно, чем лечебные процедуры, таблетки или инъекции? Это и есть настоящее врачевание [26]. Лауреат Нобелевской премии, кардиолог Б. Лаун в книге «Утерянное искусство врачевания» цитирует известного американского клинициста Ф. Пибоди: «Секрет врачевания прост, он заключается в заботе о больном человеке» [27].

Несмотря на авторитет и повсеместное распространение принципов доказательной медицины, имеются противники данного подхода. Причина заключается в том, что основанные, казалось бы, на последних научных данных гайдлайны и клинические рекомендации ригидны, не учитывают всех сложностей медицинской практики и особенностей реальных повседневных больных. Часто врач должен принимать решения и действовать в условиях, не имея полной и к тому же достоверной информации о пациенте. В одном случае анамнез сомнителен, а то и вообще отсутствует, в другом — нет возможности или времени провести дополнительное исследование, в третьем — результаты анализов могут быть истолкованы по-разному. Трудности такого рода встречаются постоянно, чтобы справиться с ними и безотлагательно начать лечение врач вынужден принаравливать рекомендуемое в протоколах лечение к данной клинической ситуации и конкретному пациенту, опираясь на здравый смысл, интуицию и опыт [26, 29].

Когда главной опорой медицинского знания являются результаты массовых клинических испытаний, невольно начинают пренебрегать врачебным опытом. Апологеты доказательной медицины утверждают: «...доказательная медицина развенчивает интуицию, несистематизированный клинический опыт и патофизиологические объяснения как достаточные основания для принятия клинических решений» [1]. С этим трудно согласиться. Клиницист с полувековым опытом профессор Н. А. Магазаник пишет: «... главное, что отличает опытного врача от начинающего, это не количество прочитанных книг и статей, а именно наличие собственного практического опыта. У каждого врача есть необычные наблюдения в своей практике, окрашенные собственными переживаниями и размышлениями, которые многому его научили, часто гораздо больше, чем научные монографии и статьи. Именно из таких многочисленных встреч с пациентами один на один, ошибок и неудач складывается индивидуальный опыт — главный капитал каждого врача. Так было и так будет всегда и никакой самый головокружительный научно-технический прогресс не сможет изменить это обстоятельство.

Конечно, врач должен учитывать в своей работе коллективный медицинский опыт, однако рассматривать его нужно в свете собственного опыта. И чем богаче этот опыт, тем лучше врач может использовать коллективные знания в лечении конкретного пациента. Вот этот сознательный индивидуализированный подход в каждом конкретном случае, а не бездумное следование общим рекомендациям, и отличает искусно врача от заурядного ремесленника. Для такого врача каждый пациент — это не статистическая единица в обширном многоцентровом исследовании, а болеющий человек. Вот почему он так внимательно относится ко всем его особенностям и его индивидуальной реакции на лечение, особенно если она оказалась неожиданной. По-видимому, каждый предпочел бы лечиться именно у такого врача» [26].

Сторонники доказательной медицины отдают первенство «количеству», а не «качеству», игнорируя индивидуальные особенности пациента и опыт врача, однако ни одно рандомизированное испытание и метаанализ не могут научить, как лечить конкретного больного. Дело врача — определить, подходят ли результаты контролируемых испытаний к данному пациенту. То же можно сказать о прогнозе болезни. Если врач иногда ошибается в диагнозе, хотя строит его на основе различных данных, начиная с анамнеза и кончая инструментальными исследованиями, что можно сказать о надежности медицинских прогнозов? В сущности, прогноз опирается только на статистические данные в виде личного или коллективного опыта. Статистика может утверждать, что только 10% заболевших данной болезнью выздоравливают. Это важно для общей оценки, однако мы не знаем, в какую группу попадет наш пациент — в эти счастливые 10% или ему, как большинству, не повезет. Но больного интересует не статистика, а его индивидуальный прогноз. Это хорошо демонстрирует следующий диалог. Хирург предлагает пациенту операцию. «Доктор, а это не опасно?» — «Нет, что Вы! После этой операции умирает всего один больной на 10 000» — «А он уже умер?»

Доказательная медицина — это модный тренд, который преподносится как система знаний и подход к клинической практике, при котором решения о применении медицинских вмешательств могут основываться только на доказанной эффективности. Это означает, что при болезни А следует применять препарат В, потому что традиционно использовавшийся в течение многих лет для ее лечения препарат С не проходил принятой в настоящее время в качестве стандарта процедуры двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого испытания. Чем это оборачивается на практике? К примеру, магния сульфат (магнезия) используется в медицине уже почти два столетия. За это время ни у кого не возникало сомнений в его эффективности, но пришли другие времена. Фармацевтическая фирма собирается выпустить на рынок препарат Х, который тоже обладает гипотензивными, противосудорожными и прочими аналогичными магниезии свойствами. Но так как

на разработку и рекламу затрачены огромные средства и стоить это лекарство будет немало, а врачи по старинке будут назначать копейечную магнезию, выход очевиден — дискредитировать магнезию самым что ни на есть научным способом и показать, что она неэффективна и вреда от нее больше, чем пользы.

Нельзя отрицать важность количественной оценки эффективности медицинских вмешательств, но, к сожалению, доказательная медицина засоряется доказательными заблуждениями. В частности, используя математический аппарат, можно добиться нужного уровня доказательности и показать, что после использования спинальной иглы с «карандашной» заточкой головная боль наблюдается реже, чем после применения иглы с косым срезом. А ведь ошибки в виде научно обоснованных рекомендаций становятся системными и могут серьезно влиять на уровень принятия решений и качество оказываемой медицинской помощи [29].

Фармацевтическая индустрия стала большим, многомиллиардным бизнесом. Разработка новых лекарственных средств — это высокочрезвычайно затратное предприятие, поэтому фармацевтические компании стараются использовать доказательную медицину как инструмент для достижения конкурентных преимуществ. Вложение средств в разработку лекарства, которое оказалось неэффективным, может обанкротить даже крупную корпорацию (в новое лекарство вкладывается до 1 млрд долларов США). Вот почему из каждого разработанного лекарственного препарата стараются «выжать» все, что только можно. Проводится агрессивная рекламная политика, специалисты по маркетингу стремятся представить новое лекарственное средство в наиболее выгодном свете, используя для этого все новейшие разработки и психологические уловки. Врачи стали мишенью беспрецедентной в истории бизнеса кампании, в которой целевой аудиторией являются те, кто имеет отношение к принятию решений о покупке лекарств. Как в средние века из христианства возникла инквизиция, так и сегодня существует угроза того, что доказательная медицина может превратиться в инструмент борьбы за фармацевтический рынок, достижение финансовых и других целей.

Жесткое упование на доказательную медицину может привести к казуистике. В солидном научном журнале появилась статья, где изучалась проблема безопасности прыжка из самолета с парашютом и без него. Авторы пришли к выводу: «Не имеется доказательств того, что прыжок из самолета без парашюта является фатальным, так как нет доказательств в виде двойных слепых рандомизированных исследований, а есть лишь отдельные анекдотичные описания нефатальных случаев прыжков из самолета без парашюта» [30]. Шутка, но в ней немалая доля истины. Куда девался такой простой механизм принятия решений, как здравый смысл?

Существует большое бурно спорящее медицинское сообщество, в котором количество верующих в доказательную медицину примерно равно числу неверующих, скептически настроенных и сомневаю-

щихся. Трудно согласиться со всеми принципами доказательной медицины, в основе которой лежит математическая концепция принятия решений без учета опыта медицины, причем не только сегодняшнего, но и прошлого, не только количественного, но и качественного. Как же быть бедному доктору? Здравый смысл настойчиво рекомендует поступать в соответствии с реальной клинической ситуацией, практическим опытом и индивидуальными особенностями пациента, а требования администрации и чувства самозащиты — согласно клиническому протоколу. Не окажется ли врач в положении героя повести М. А. Булгакова, который на вопрос о переписке Троцкого с Каутским ответил, что ни с кем не согласен?..

Медицина становится все более точной наукой, однако никогда полностью ею не станет. Существуют различные взгляды на доказательную медицину. Противники сравнивают результаты рандомизированных испытаний и метаанализа с поваренной книгой, в которой содержатся рецепты лечения болезней. Сторонники, наоборот, доводят значение принципов и технологий доказательной медицины до абсолюта. Истина, как это случается в большинстве случаев, находится посередине. Данные, полученные при помощи доказательной медицины, — лишь вектор и занимают не более 30% среди других факторов, на основе которых принимаются клинические решения. Личность врача всегда имела и будет иметь решающее значение. Преувеличение принципов доказательной медицины — это переоценка категории общего в медицине. В работе врача необходимо сочетание общего — результатов контролируемых рандомизированных испытаний, и единичного — индивидуального клинического опыта.

Контактная информация

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, главный редактор.
Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение»».
Ул. Фабрициуса, 28, комн. 402, 220007, г. Минск.
Сл. тел. + 375 17 222-16-82.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guyatt G., Cairns J., Churchill D. et al. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268(17): 2420—5.
2. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Москва: ГЭОТАР-МЕД; 2006. 240 с. [Grinkhalkh T. *Fundamentals of Evidence-Based Medicine: A study guide*. Moscow: GEHOTAR-MED; 2006. 240 s. (in Russian)]
3. Улащик В. С., Цыбин А. К. Доказательная медицина: основные понятия, первые шаги в Беларуси. *Здравоохранение*. 2000; 5: 2—5. [Ulashchik V. S., Tsybin A. K. *Evidence-based medicine: basic concepts, first steps in Belarus*. *Zdravookhranenie*. 2000; 5: 2—5. (in Russian)]
4. Асплунд Ш. Использование принципов научно-доказательной медицины в клинической практике. *Российский семейный врач*. 2000; 3: 57—8. [Asplund Shch. *Using the principles of evidence-based medicine in clinical practice*. *Rossiysky semeyny vrach*. 2000; 3: 57—8. (in Russian)]

5. Власов В. В. Введение в доказательную медицину, или как использовать биомедицинскую литературу для совершенствования своей практики и исследований. Москва: Медиа Сфера; 2001. 392 с. [Vlasov V. V. *Introduction to Evidence-Based Medicine or How to Use Biomedical Literature to Improve your Practice and Research*. Moscow: Media Sfera; 2001. 392 s. (in Russian)]
6. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Москва: Медиа Сфера; 2004. 347 с. [Fletcher R. *Clinical Epidemiology. Basics of Evidence-Based Medicine*. Moscow: Media Sfera; 2004. 347 s. (in Russian)]
7. Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., Моисеев С. В. Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией: Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 832 с. [Moiseev V. S., Kobalava Zh. D., Moiseev S. V. *Internal Diseases with the Basics of Evidence-Based Medicine and Clinical Pharmacology: A guide*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2008. 832 s. (in Russian)]
8. Покровский В. И., Брико Н. И. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 400 с. [Pokrovskiy V. I., Briko N. I. *General Epidemiology with the Basics of Evidence-Based Medicine*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2010. 400 s. (in Russian)]
9. Абаев Ю. К. Доказательная медицина: Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2007. 158 с. [Abayev Yu. K. *Evidence-Based Medicine: A teaching guide*. Minsk: BGMU; 2007. 158 s. (in Russian)]
10. Louis P. C. A. Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires. Paris; 1835. 120 p.
11. Gavaret J. Principes généraux de statistique médicale. Paris; 1840. 376 p.
12. Стрельцов И. Медицина: преобразование ремесла. Вокруг света. 2011; 12: 98—9. [Streltsov I. *Medicine: the transformation of the craft*. Vokrug sveta. 2011; 12: 98—9. (in Russian)]
13. Абаев Ю. К. Принципы доказательной медицины в клинической практике. Здравоохранение. 2008; 9: 34—40. [Abayev Yu. K. *Principles of evidence-based medicine in clinical practice*. Zdravookhranenie. 2008; 9: 34—40. (in Russian)]
14. Котельников Г. П., Гридасов Г. Н. Актуальные вопросы доказательной медицины. Самара: Глагол; 2012. 118 с. [Kotelnikov G. P., Gridasov G. N. *Actual Issues of Evidence-Based Medicine*. Samara: Glagol; 2012. 118 s. (in Russian)]
15. Бащинский С. Е. Качество российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам. Международный журнал медицинской практики. 2005; 1: 32—6. [Bashchinskiy S. E. *The quality of Russian scientific publications on therapeutic and preventive interventions*. Mezhdunarodny zhurnal meditsinskoj praktiki. 2005; 1: 32—6. (in Russian)]
16. Каграманян И. Н. Доказательная медицина и реальная клиническая практика. Вестник ВолгГМУ. 2015; 2(54): 18—26. [Kagramanyan I. N. *Evidence-based medicine and real clinical practice*. Vestnik VolgGMU. 2015; 2(54): 18—26. (in Russian)]
17. Тихова Г. П. Клиническое испытание и клиническое исследование: сходство и различие. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.critical.ru/actual/statistica/pub_01.htm [Tikhova G. P. *Clinical trial and clinical*
- research: similarities and differences. [Elektronny resurs]. Rezhim dostupa: https://www.critical.ru/actual/statistica/pub_01.htm. (in Russian)]
18. Воробьев К. П. Проблемы вхождения технологий доказательной медицины в украинское здравоохранение. Часть 1. Место технологий доказательной медицины в клиническом решении врача. Украинский медицинский часопис. 2006; 3: 11—20. [Vorobyev K. P. *Problems of incorporating evidence-based medicine technologies into Ukrainian healthcare. Part 1. The place of evidence-based medicine technology in the clinical decision of a physician*. Ukrainiy medichniy chasopis. 2006; 3: 11—20. (in Russian)]
19. Левандовский А. Б. Доказательная медицина молодому ученому. Международный журнал медицинской практики. 2006; 2: 23—4. [Levandovskiy A. B. *Evidence-based medicine to a young scientist*. Mezhdunarodny zhurnal meditsinskoj praktiki. 2006; 2: 23—4. (in Russian)]
20. Хенеган К., Баденоч Д. Доказательная медицина: карманный справочник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 125 с. [Khenegan K., Badenoch D. *Evidence Based Medicine: A Pocket Guide*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2013. 125 s. (in Russian)]
21. Фейгин В. Л. Основы метаанализа: теория и практика. Международный журнал медицинской практики. 1999; 7: 7—13. [Feygin V. L. *The basics of meta-analysis: theory and practice*. Mezhdunarodny zhurnal meditsinskoj praktiki. 1999; 7: 7—13. (in Russian)]
22. Stroup D., Berlin J., Morton S. et al. Meta-analysis of observation studies in epidemiology. A proposal for reporting. JAMA. 2000; 283: 2008—12.
23. Chalmers I., Altman D. G. (eds.) Systematic Reviews. London: BMJ Publishing Group; 1995. 64—74 p.
24. Kleijnen J., Knipschild P. The comprehensiveness of Medline and Embase computer searches. Searches for controlled trials of homoeopathy, ascorbic acid for common cold and ginkgo biloba for cerebral insufficiency and intermittent claudication. Pharm. Wekbl. Sci. 1992; 14: 316—20.
25. Гиппократ. Клятва. Закон о враче. Наставления. Минск: Современный литератор; 1998. 832 с. [Hippokrat. *The Oath. The Law of the Doctor. Instructions*. Minsk: Sovremenny literator; 1998. 832 s. (in Russian)]
26. Магазаник Н. А. Диагностика без анализов и лечение без лекарств. Москва: Кворум; 2014. 354 с. [Magazanik N. A. *Diagnosis without Assays and Treatment without Drugs*. Moscow: Kvorum; 2014. 354 s. (in Russian)]
27. Лаун Б. Утерянное искусство врачевания. Москва: Крон-пресс. 1998. 374 с. [Laun B. *The Lost Art of Doctoring*. Moscow: Kron-press; 1998. 374 s. (in Russian)]
28. Кассирский И. А. О врачевании. Москва: Медицина; 1970. 312 с. [Kassirskiy I. A. *About Doctoring*. Moscow: Meditsina; 1970. 312 s. (in Russian)]
29. Богданов А. Доказательная медицина — взлеты и падения? 2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.rusanesth.com/novosti/red/dokazatel'naya-medicz-na-vzletyi-i-padeniya.html> [Bogdanov A. *Evidence-based medicine — ups and downs?* 2017. [Elektronny resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.rusanesth.com/novosti/red/dokazatel'naya-medicz-na-vzletyi-i-padeniya.html>. (in Russian)]
30. Potts M., Prata N., Walsh J., Grossman A. Parachute approach to evidence based medicine. BMJ. 2006; 333: 701.

Поступила 18.09.2019.

Принята к печати 27.09.2019.



В. А. ПЕРЕВЕРЗЕВ, А. С. БЛАЖКО

НОВЫЙ ИСТОЧНИК ПОСТУПЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВЬ НАТОЩАК И ПРИ УМСТВЕННОЙ РАБОТЕ В УСЛОВИЯХ ГОЛОДАНИЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Установить наличие новых, не связанных с печенью или почками, источников поступления глюкозы в кровь для поддержания должного уровня гликемии во время голодания при разных функциональных состояниях человека (покоя и умственной работы (УР), когда потребность организма в глюкозе дополнительно возрастает, а ее экзогенное поступление невозможно).

Материал и методы. Эндотелиоциты сосудов конечностей являются важным (основным и/или промежуточным) источником поступления глюкозы в кровь натощак (то есть при голодании) как в условиях функционального покоя, так и при умственной работе, о чем свидетельствуют следующие факты: более высокий (на $0,72 \pm 0,16$ ммоль/л, $p < 0,005$) уровень гликемии в цельной венозной крови (5,55 ммоль/л), оттекающей от нерабочей руки у 54,5% испытуемых 1-й группы (6 молодых женщин из 11 человек) по сравнению с ее содержанием в цельной капиллярной крови (4,83 ммоль/л) этой же руки в исходном состоянии натощак (через 10—12 ч после приема пищи); большая статистически значимая частота (86,1±5,8%, $p < 0,001$) аналогичных случаев более высокой гликемии в венозной крови (31 из 36), измеряемая в динамике умственной работы испытуемых в условиях голодания.

Результаты. Рассчитанный вклад этого эндогенного источника глюкозы (эндотелиоцитов сосудов как разновидности эпителиоцитов) в поддержание (повышение) должного уровня гликемии натощак составил в состоянии функционального покоя 37,7% ($p < 0,005$) и при умственной работе в условиях голодания от 14,7 до 29,0% ($p < 0,01$).

Заключение. Установлен независимый от работы печени (процессов гликогенолиза и глюконеогенеза в гепатоцитах) и почек (глюконеогенеза в клетках почечных канальцев) источник поддержания гликемии у здорового человека в условиях функционального покоя натощак и длительной умственной работы во время голодания — эндотелиоциты сосудов (как основной и/или промежуточный источник) и, возможно, другие клетки тканей рук (например, эпителиоциты кожи или другие).

Ключевые слова: гликемия, источник глюкозы, цельная кровь (капиллярная, венозная), эндотелиоциты.

Objective. To identify new sources of blood supply with glucose not associated with liver or kidneys necessary to support the adequate glycemia level during fasting in case of various functional states (at rest and during mental work) when the body need in glucose increases whereas its exogenous income is not possible.

Materials and methods. Endothelial cells of the extremities vessels are an important (primary and/or intermediate) source of the blood glucose on an empty stomach (i.e. during starvation) both under conditions of functional rest and during mental work. Presence of this independent (of the liver or kidney cells) source of blood glucose is confirmed by the following facts: higher (by 0.72 ± 0.16 mm/l, $p < 0.005$) glucose levels in the venous blood (5.55 mm/l) flowing from the non-working hand in 54.5% of the subjects of the 1st group (6 young women of 11 ones) compared to its level in the whole capillary blood (4.83 mm/l) in the same hand in the initial state on fasting (10 to 12 h after meal); a statistically significant frequency (86.1±5.8%, $p < 0.001$) of similar cases of higher venous blood glycemia (31 of 36) measured in the dynamics of subjects mental work under starvation.

Results. The calculated contribution of this endogenous glucose source (vessels endothelial cells as a variety of epithelial cells) in maintaining the glycemia proper level on an empty stomach in a state of functional rest was at 37.7% ($p < 0.005$) improving during mental work under starvation conditions from 14.7% to 29.0% ($p < 0.01$).

Conclusion. Thus, independent of the liver (glycogenolysis and gluconeogenesis in hepatocytes) and kidneys (gluconeogenesis in the renal tubules cells) functioning, the blood vessels endothelial cells (as a primary and/or an intermediate source) and possibly other hand cells and tissues (for example, skin epithelial cells or other cells) served an independent source for glycemia maintenance in a healthy person under conditions of functional rest on an empty stomach and during prolonged mental work while fasting.

Key words: glucose source, glycemia, whole blood (capillary, venous), endotheliocytes.

HEALTHCARE. 2019; 11: 49—53.

NEW SOURCE OF BLOOD GLUCOSE ON EMPTY STOMACH AND AT MENTAL WORK UNDER STARVATION

V. A. Pereverzev, A. S. Blazhko

Содержание глюкозы (СГ) в крови является очень важным и достаточно лабильным показателем гомеостаза [1—3], отражающим состояние энергетического резерва организма, необходимого прежде всего для работы клеток нервной системы, канальцев мозгового вещества почек, крови (эритроцитов). Они потребляют не менее 50, 10 и 10% суточного поступления глюкозы соответственно. Клетки других органов и тканей потребляют оставшиеся 30% от суточного поступления глюкозы. В качестве источников поступления глюкозы в кровь рассматриваются: пищеварительная система в течение первых 6 ч после приема пищи за счет извлечения из нее глюкозы; печень через 6 и более часов голодания; печень и почки в равной степени при голодании более 18 ч [1—3]. Печень рассматривается как депо глюкозы, запасаемой в виде гликогена и мобилизуемой из нее при голодании за счет активации ферментов гликогенолиза. Кроме того, в печени активно протекает процесс глюконеогенеза, в результате которого глюкоза, образуемая из других органических веществ, может поступать в кровь. Почки рассматриваются не только как орган возврата глюкозы в кровь из первичной мочи, но и как орган глюконеогенеза, который вместе с печенью обеспечивает потребности организма (прежде всего эпителиоцитов мозгового вещества самих почек, нейронов и эритроцитов) в глюкозе. Сведения о других источниках поступления глюкозы в кровь натошак отсутствуют.

Цель исследования — установить наличие новых, не связанных с печенью или почками, источников поступления глюкозы в кровь для поддержания должного уровня гликемии во время голодания при разных функциональных состояниях человека (покоя и умственной работы (УР), когда потребность организма в глюкозе дополнительно возрастает, а ее экзогенное поступление невозможно).

Материал и методы

В исследовании участвовали 11 молодых женщин в возрасте 19—29 лет. У каждой испытуемой выполняли по 14 определений СГ: в цельной капиллярной крови, взятой из 4-го пальца нерабочей руки (7 раз); в цельной венозной крови, взятой через катетер из срединной локтевой вены той же нерабочей верхней конечности (7 раз через 30—60 с после забора капиллярной крови). Исходные определения СГ в цельной капиллярной и в цельной венозной крови проводили у испытуемых в состоянии функциональ-

ного покоя натошак (через 10—12 ч после приема пищи, ночного голодания). Следующие 12 определений СГ в крови у молодых женщин осуществляли во время их умственной деятельности по 2 раза (сначала в цельной капиллярной, а затем в цельной венозной крови) через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч от начала УР.

Измерение гликемии проводили с помощью системы контроля уровня глюкозы Rightest GM 100 (Bionime, Швейцария) в 1—3 мкл крови с точностью до 0,1 ммоль/л. Глюкометр Rightest GM 100 рекомендован к использованию Американской диабетической ассоциацией [4] и Министерством здравоохранения Республики Беларусь (номер гос. регистрации ИМ-7.94636 от 28.08.2008). У испытуемых оценивали абсолютные показатели СГ в цельной капиллярной и цельной венозной крови, капиллярно-венозную разницу СГ (КВР СГ) между капиллярной и цельной венозной кровью. Положительные значения капиллярно-венозной разницы свидетельствуют об использовании глюкозы клетками тканей нерабочей руки, а отрицательные значения — о поступлении глюкозы из клеток в кровь.

Статистическая обработка полученных результатов проведена традиционными методами математической статистики с применением коэффициента Стьюдента [5, 6]. Достоверными считали результаты при уровне значимости $p < 0,05$ [5, 6].

Результаты и обсуждение

СГ в цельной капиллярной и цельной венозной крови у всех испытуемых натошак в состоянии функционального покоя находилось в пределах физиологической нормы и достоверно снижалось во время УР через 2—6 ч после ее начала (табл. 1). Это подтверждает известные факты [1, 2] о роли глюкозы как энергетического субстрата в деятельности центральной нервной системы (ЦНС), потребность в которой существенно увеличивается (на 40—100%) во время умственной деятельности.

В условиях функционального покоя через 10—12 ч ночного голодания среднее СГ у испытуемых в цельной капиллярной и венозной крови составило 4,93 и 5,21 ммоль/л соответственно, то есть капиллярно-венозная разница составила 0,28 ммоль/л, что указывало на возможность поступления глюкозы в кровь из клеток тканей верхних конечностей. Причем эти отрицательные значения капиллярно-венозной разности гликемии сохранялись и во время УР, особенно в первые 5 часов.

Таблица 1
Динамика содержания глюкозы (ммоль/л) в цельной капиллярной и цельной венозной крови испытуемых в состоянии функционального покоя и при УР

Состояние испытуемых	Цельная капиллярная кровь	Цельная венозная кровь
Функциональный покой	4,93±0,15	5,21±0,29
После УР в течение, ч:		
1	-0,26±0,16	-0,35±0,17
2	-0,52±0,18*	-0,66±0,21*
3	-0,37±0,12*	-0,48±0,15*
4	-0,56±0,20*	-0,44±0,17*
5	-0,51±0,14*	-0,65±0,15*
6	-0,78±0,22*	-1,11±0,27*

*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми при функциональном покое ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ индивидуальных показателей динамики капиллярно-венозной разницы гликемии натощак в состоянии функционального покоя показал, что среди испытуемых можно выделить 2 группы. Первую группу составили 6, или 54,5±15,0% ($p < 0,01$), девушек, у которых капиллярно-венозная разница гликемии натощак была отрицательной, то есть уровень глюкозы в венозной крови на 0,3—1,4 ммоль/л выше, чем в капиллярной крови. У остальных 5 молодых женщин, которые составили 2-ю группу, содержание глюкозы в цельной капиллярной крови (5,04 ммоль/л) было выше по сравнению с цельной венозной (4,16 ммоль/л) в среднем на 0,88±0,10 ммоль/л ($p < 0,005$).

Таким образом, у этих двух групп молодых женщин реализовывались разные сценарии участия клеток верхних конечностей в регуляции уровня гликемии. У девушек 1-й группы клетки тканей верхних конечностей выступали в качестве источников поступления глюкозы в кровь в условиях 10—12 ч голодания, а у девушек 2-й группы, наоборот, эти клетки выступали как потребители глюкозы. Если допустить, что верхние конечности получают 9% минутного объема кровотока [7] или 450 мл цельной крови, то поступление глюкозы в кровь у молодых женщин 1-й группы составило в среднем 58±13 мг/мин (табл. 2). Известно, что в условиях физиологического покоя натощак (через 10—16 ч после приема пищи) скорость синтеза эндогенной глюкозы и ее использования тканями примерно одинакова и составляет в среднем около 2,2±0,4 мг/кг в 1 мин (154±28 мг/мин для человека массой 70 кг) [2, 8, 9]. Учитывая приведенные выше факты о поступлении эндогенной глюкозы в кровь из кле-

ток верхних конечностей (58 мг/мин) и данные научных источников [2, 8, 9], можно утверждать, что их вклад в поддержание уровня гликемии натощак в состоянии функционального покоя составил в среднем 37,7±8,4% у девушек 1-й группы.

Дальнейший анализ индивидуальных показателей динамики капиллярно-венозной разницы гликемии во время УР натощак показал следующее. В 1-й группе, несмотря на снижение уровня гликемии, капиллярно-венозная разница в абсолютном числе случаев сохранялась прежней и была отрицательной в 31 случае из 36 сопоставлений (86,1±5,8%, $p < 0,001$) полученных показателей во время УР натощак. Таким образом, одним из источников поступления глюкозы в кровь у испытуемых 1-й группы во время голодания и работы натощак являются клетки тканей верхних конечностей, вероятнее всего, эндотелиоциты сосудов (как основной и/или промежуточный источник); возможно, эпителиоциты кожи или другие клетки. У девушек 2-й группы эта КВР СГ была положительной исходно в состоянии функционального покоя, таковой она сохранялась в большинстве случаев во время УР (за исключением 3 случаев из 30). Следовательно, суммарные результаты 66 сопоставлений капиллярно-венозной разницы СГ в крови в условиях УР натощак (интенсивного использования глюкозы ЦНС) показывают, что в 34 (51,5±6,2%) случаях ($p < 0,001$) источником глюкозы для поступления в кровь человека являются клетки тканей верхних конечностей (эндотелиоциты сосудов и, возможно, другие), что предполагает участие в этом процессе гораздо большего числа клеток, а не только гепатоцитов или эпителиоцитов почечных канальцев.

Расчет суммарной динамики показателей капиллярно-венозной разницы гликемии во время УР натощак в 1-й группе показал, что выделение глюкозы в кровь сохраняется на всем протяжении активного функционального состояния. Об этом свидетельствуют отрицательные значения показателей капиллярно-венозной разницы (табл. 2), достигая достоверных различий через 3, 4 и 5 ч УР испытуемыми 1-й группы. Расчет вклада клеток тканей нерабочей руки в поддержание гликемии во время УР с учетом повышения потребности в глюкозе (на 40—100% мозгом и, соответственно, на 20—50% всем организмом) у этой группы испытуемых составлял от 14,7 до 29,0% на разных временных этапах деятельного состояния (см. табл. 2).

КВРСГ и рассчитанный вклад в поддержание должного уровня гликемии (РВ в ПДУГ) у испытуемых 1-й группы при разных функциональных состояниях

Состояние испытуемых	КВР СГ, ммоль/л	РВ в ПДУГ	
		мг/мин	% от потребления
Функциональный покой	-0,72±0,16*	58*	37,7*
После УР в течение, ч:			
1	-0,42±0,23	34	14,7
2	-0,38±0,35	51	22,1
3	-0,68±0,25*	55*	23,8*
4	-0,83±0,30*	67*	29,0*
5	-0,52±0,13*	42*	18,2*
6	-0,65±0,31	53	22,9

*Различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к СГ в цельной капиллярной крови. Формула для расчета РВ: $РВ = КВР СГ (ммоль/л) \cdot молекулярная\ масса\ глюкозы (180\ мг/ммоль) \cdot O (объем\ крови\ протекающий\ через\ верхние\ конечности,\ л/мин)$; РВ в покое $0,72\ ммоль/л \cdot 180\ мг/ммоль \cdot 0,45\ л/мин = 58\ мг/мин$. РВ в ПДУГ (% от потребления) в состоянии функционального покоя — от 154 мг/мин потребления глюкозы, при УР — от 231 мг/мин.

С учетом представленных доказательств весомого вклада клеток тканей верхних конечностей в поддержание должного уровня гликемии натошак в качестве источника глюкозы, сопоставимого с вкладом печени и почек, закономерно встает вопрос об участии в этом конкретных видов клеток.

Известные сегодня факты обмена глюкозы в организме позволяют утверждать об однозначном участии в этом процессе эндотелиоцитов сосудов как основного и/или промежуточного источника глюкозы, поступающей в кровь [2, 9—11]. Это утверждение обусловлено следующими фактами. Во-первых, для однослойных эпителиев (например, призматического слизистой оболочки тонкой кишки, призматического и кубического почечных канальцев, гепатоцитов, эндотелиоцитов) характерна высокая проницаемость их мембран (как апикальной, так и базальной) для глюкозы за счет высокого содержания в них соответствующих белков-переносчиков [2, 3, 8, 9]. Так, за сутки через слизистую оболочку кишечника (а значит, через энтероциты и их сначала апикальную, а затем и базальную мембраны; базальную мембрану; через эндотелиоциты и их аблюминальную и люминальную мембраны) в кровь поступает 250—400 г углеводов, в основном в виде глюкозы. В почках из первичной мочи в кровь (а значит, через призматические эпителиоциты проксимальных канальцев (их апикальную и базальную мембраны), базальную мембрану и эндотелиоциты (их аблюминальную и люминальную мембраны) 2-й сети капилляров) возвращается в кровь 150—200 г глюкозы. Через эндотелиоциты капилляров (уже в обратном направлении через их люминаль-

ную и аблюминальную мембраны) к клеткам организма поступают эти же 250—400 г углеводов. Во-вторых, движение глюкозы в эндотелиоцитах может происходить в противоположных направлениях по отношению к крови: поступать в кровь (например, через эндотелиоциты в сосудах кишечника и почек) или удаляться из крови (через эндотелиоциты в сосудах головного мозга, скелетных мышц или других органов). В-третьих, поступление глюкозы и ее выход из эндотелиоцитов в кровь или межклеточное пространство происходит в основном унипортом с участием белков семейства GLUT, которые являются для нее двусторонне проходимыми каналами и направление ее движения определяется прежде всего ее концентрацией в плазме крови, в клетках (эндотелиоцитах) и вне их. В-четвертых, эндотелиоциты способны запасать глюкозу в виде гликогена, а их общая масса от 1,0 до 1,8 кг сопоставима с массой печени. Таким образом, указанные факты позволяют рассматривать эндотелиоциты сосудов (капилляров, венул) конечностей (у испытуемых 1-й группы) как новый независимый источник (основной и/или промежуточный) поступления глюкозы в кровь натошак в состоянии функционального покоя и функциональной активности (УР) и говорить о новой функции этих клеток (эндотелиоцитов) — депо эндогенной глюкозы для пополнения ее содержания в крови во время голодания наравне с гепатоцитами (печенью) и реноцитами (почками).

Возможно, эту функцию депо эндогенной глюкозы для ее поступления в кровь во время голодания могут выполнять и другие клетки тканей верхних конечностей (например, эпителиоциты кожи).

Выводы

1. Установлено снижение СГ в цельной капиллярной и цельной венозной крови у всех испытуемых при УР во время голодания через 2—6 ч после ее начала.

2. Сравнительный индивидуальный анализ капиллярно-венозной разницы гликемии в сосудах нерабочей руки натощак в состоянии функционального покоя и УР позволил разделить испытуемых на две группы. Первую группу составили 6, или $54,5 \pm 15,0\%$, девушек ($p < 0,01$), у которых капиллярно-венозная разница гликемии в состоянии функционального покоя натощак и УР во время голодания была отрицательной в 100 и $86,1 \pm 5,8\%$ ($p < 0,001$) случаев соответственно. Вторую группу составили 5 молодых женщин, у которых СГ в цельной капиллярной крови было выше, чем в цельной венозной крови как исходно в состоянии функционального покоя натощак (на $0,88 \pm 0,10$ ммоль/л, $p < 0,005$), так и при УР во время голодания.

3. Достоверно более высокое СГ в цельной венозной крови по сравнению с цельной капиллярной кровью у испытуемых 1-й группы свидетельствует о том, что источником ее поступления в кровь являются клетки тканей верхних конечностей — эндотелиоциты сосудов (как основной и/или промежуточный источник) и, возможно, другие клетки тканей рук (например, эпителиоциты кожи или другие).

4. Рассчитанный вклад этого нового эндогенного источника глюкозы (эндотелиоцитов сосудов и, возможно, других клеток тканей верхних конечностей) в поддержание (повышение) должного уровня гликемии натощак составил у испытуемых 1-й группы в состоянии функционального покоя $37,7\%$ ($p < 0,005$) и при УР в условиях голодания — от $14,7$ до $29,0\%$ ($p < 0,01$).

Контактная информация:

Переверзев Владимир Алексеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220016, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-12-65. Эл. почта: nomphys@bsmu.by

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. А. П.
Сбор информации и обработка материала: А. С. Б.
Статистическая обработка данных: А. С. Б.
Написание текста: В. А. П., А. С. Б.
Редактирование текста: В. А. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кухта В. К., Морозкина Т. С., Олецкий Э. И., Таганович А. Д. Биологическая химия. Москва; Минск; 2008. 688 с. [Kukhta V. K., Morozkina T. E., Oletskiy Z. I., Taganovich A. D. *Biological Chemistry*. Moscow; Minsk; 2008. 688 s. (in Russian)]
2. Гриффин Дж., Охеда С., ред. Физиология эндокринной системы. Москва; 2008. 496 с. [Griffin J., Ojeda S., eds. *Physiology of the Endocrine System*. Moscow; 2008. 496 s. (in Russian)]
3. Leszek Szablewski., ed. *Glucose Homeostasis*. Warsaw: In Tech; 2014. 174 p.
4. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabet. Care*. 2004; 27(2): 596—601.
5. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. Санкт-Петербург; 2006. 432 с. [Zaytsev V. M., Lifyandskiy V. G., Marinkin V. I. *Applied Medical Statistics*. St. Petersburg; 2006. 432 s. (in Russian)]
6. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Москва; 2010. 169 с. [Petri A., Sebin K., Leonov V. P. *Visual Medical Statistics*. Moscow; 2010. 169 s. (in Russian)]
7. Петров С. В. Общая хирургия. Санкт-Петербург; 1999. 672 с. [Petrov S. V. *General Surgery*. St. Petersburg; 1999. 672 s. (in Russian)]
8. Переверзев В. А., Вэлком М. О., Масторакис Н. Е., Переверзева Е. В. К вопросу об уровне глюкозы крови натощак как о критерии диагностики нарушений углеводного обмена — нарушенной гликемии натощак и сахарного диабета. *Вестник СГМА*. 2014; 13(2): 55—60. [Pereverzev V. A., Velkom M. O., Mastorakis N. E., Pereverzeva E. V. On the issue of fasting blood glucose level as a criterion for diagnosing carbohydrate metabolism disorders — impaired fasting glucose and diabetes mellitus. *Vestnik of the SGMA*. 2014; 13(2): 55—60. (in Russian)]
9. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Руководство. Эндокринология по Вильямсу. Москва; 2010. 448 с. [Kronenberg G. M., Melmed S., Polonsky K. S., Larsen P. R. *Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism Disorders*. Moscow: Meditsina; 2010. 448 s. (in Russian)]
10. Эндотелий. Медицинская энциклопедия. Available at: <http://www.medical-enc.ru26endothelium.shtml>. Дата доступа. 12.07.2019 [Endothelium. *Medical Encyclopedia*. (in Russian)]
11. Перенос глюкозы через мембрану унипортным транспортом. Available at: https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos_glukozi_cherez_membranu.html. Дата доступа. 12.07.2019. [Glucose transfer through the membrane by uniport transport. Available at: https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos_glukozi_cherez_membranu.html. (accessed 12 July 2019). (in Russian)]

Поступила 24.07.2019.

Принята к печати 27.09.2019.

И. М. СКВИРА, Б. Э. АБРАМОВ

СЛУЖИТЬ БЫ РАД, ПРИСЛУЖИВАТЬСЯ ТОШНО... (А. С. Грибоедов)
(к дискуссии по статье Ю. К. АБАЕВА «ВРАЧЕВАНИЕ:
СЛУЖЕНИЕ ИЛИ ОБСЛУЖИВАНИЕ?»). Здоровоохранение. 2019; 3: 29—35)

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Из всех наук важнейшее искусство — медицина.

Абу Али Хусейн ибн Абдуллах ибн-аль Хасан ибн Али ибн Сина

Представлены размышления авторов о профессии врача, врачевании, медицинском образовании и развитии системы здравоохранения. Приводится мнение о врачебном искусстве и медицине в целом таких известных людей, как А. де Сент-Экзюпери, Л. Н. Толстой, К. Ясперс, В. Бегански и др.

Ключевые слова: медицина, врач, врачебная деятельность, образование.

The authors' reflections about the doctor's profession, doctoring, medical education, and health care system improvement are presented. Opinions of such celebrities as A. de Saint-Exupery, L. N. Tolstoy, K. Yaspers, V. Begansky, etc. concerning doctor's art and medicine as a whole are cited.

Key words: medicine, doctor, medical activities, education.

HEALTHCARE. 2019; 11: 54—56.

I AM HAPPY TO SERVE BUT NOT TO DANCE ATTENDANCE ON... (A. S. Griboyedov)

(To discussing "Doctoring: servicing or caring?" by Yu. K. Abayev. Healthcare. 2019; 3: 29—35)

I. M. Skvira, B. E. Abramov

Мы живем в суровое, резко поляризованное время. «Скорости вокруг бешеные. Мы себя едва сдерживаем» (Н. Добронравов). Медицина достигла таких высот, что здоровых почти не осталось. Образ врача потускнел. К медикам стали относиться с подозрением, порой даже с враждебностью [1]. Профессия врача становится умирающей. Ведь компьютер ставит правильный диагноз в 95% случаев, машина «делает» операции... какие задачи ему решать: обследовать пациента известными методами, установить диагноз, указанный в МКБ-10, назначить известное по протоколу лечение? Никакой романтики.

Величайшее значение научно-технического прогресса для медицины несомненно. Однако было бы большой ошибкой думать, что это дает врачу возможность передоверить диагностику и лечение лабораторным и инструментальным методам, считать, что они могут заменить взгляд умного врача-клинициста, который видит больного в целом, учитывает его индивидуальные особенности, понимает, как он переживает свою болезнь, как относится к перспективе излечения [2].

Юноши и девушки, поступившие в медицинский вуз, не могут себе представить всей сложности медицины и профессии врача и не думают о том, что прекрасная профессия в будущем не один раз в жизни огорчит и будет причиной разочарований и неверия в собственные силы и возможности медицинской науки [3].

Авторы далеки от мыслей, что все врачи — ангелы. Без сомнений, врачебный труд является профессиональной работой. Но общество вправе требовать от него гораздо больше, чем от рядового чиновника, инженера или землекопа. Конечно, мы имеем дело с больными, беззащитными людьми, безгранично доверяющими нам (во всяком случае, раньше), поэтому должны быть очень требовательными к себе. Профессия врача не является легкой, спокойной, приятной и денежной. В обычном понимании этих слов. С самого утра до поздней ночи он находится среди страдающих людей, иногда безнадежно больных, нередко умирающих. Врач не имеет права отказаться от проведения неэстетических, очень неприятных процедур. В любой обстановке должен внимательно осматривать завшивленных, грязных больных. Надо переносить отвратительный запах, нельзя бояться страдающих туберкулезом, сифилисом, СПИДом, психическими расстройствами. Можно ли любить профессию, которая всегда связана с несчастьем, страданием, грязью, кровью, гноем или смертью? Не является ли интерес к медицине каким-то извращением, желанием получить нездоровое удовлетворение при наблюдении за чужим горем? Возможно, что бывают редкие случаи. Однако профессия врача не сводится к наблюдению чужого страдания, а заключается в том, чтобы сделать все возможное для помощи несчастному [3].

«Я верю, придет день, когда мы заболеем и не ведая причины недуга, доверимся физикам, которые ни о чем нас не спрашивая, возьмут кровь, выведут на основании ее анализа несколько величин, после чего, заглянув в таблицу логарифмов, исцелят нас какой-нибудь пилюлей, — писал А. де Сент-Экзюпери. — И все-таки, случись мне заболеть, я, пожалуй, пойду к старому сельскому врачу, который взглянет на меня искоса, пощупает мой живот, выслушает мои легкие, потом, немного покашляв, раскуртит свою трубочку и, чтобы вернее меня исцелить, улыбнется мне... Разумеется, я преклоняюсь перед Наукой. Но я преклоняюсь и перед Мудростью».

Выдающийся психиатр Р. Крафт-Эбинг в последние десятилетия XIX в. писал: «Современный культурный человек никак не может считаться добродушным, спокойным и здоровым». Что сказал бы он, если бы ему пришлось судить об образе жизни современного цивилизованного человека?

Человек в целом как индивидуальность выпал из поля зрения врача. Об этом сказал Мефистофель:

«Живой предмет желая изучить,
Чтоб ясное о нем познание получить,
Ученый прежде душу изгоняет,
Затем предмет на части расчленяет
И видит их, да жаль: духовная их связь
Тем временем исчезла, унеслась!»

(Гете, «Фауст»).

В наше прагматичное время важнейшим мерилом всего объявлены деньги. Золотой телец затмил все. К счастью, не все продается и покупается, и есть люди, руководствующиеся в жизни традиционными ценностями, пришедшими к нам иррациональным путем понимания. Среди них много медиков. Интересный факт: в составе первого американского Конгресса было 40% врачей.

Л. Н. Толстой однажды заметил, что, кроме знаний, врач должен обладать особым подходом к больному человеку, без которого врачебная деятельность «ничего не стоит».

В согласии с Парацельсом И. Г. Родемахер в XIX в. говорил, что без любви не может быть врача и что на благодарность больного обращать внимание не следует, так как к ней надо быть готовым наперед.

Врач и философ К. Ясперс полагал, что врачевание опирается на два основания: естественно-научные познания и этику человечности. Научной стороне обучают в высшей школе. Человечности врача нельзя ни научить, ни научиться, она является традицией, которая передается

с первого же дня преподавания медицины на примерах и образах, постепенно внедряется в сознание будущего врача, пока он не проникнется ею и не станет врачом в духе Гиппократов. Наше время с его прагматической установкой, отрицательным влиянием конъюнктуры и недостатком времени не позволяет врачу всегда помнить об упомянутом идеале. Современный врач часто бывает разочарован, если не может соответствовать ему [1].

В основе любви к врачебному искусству и медицинской науке лежит сочувствие к больному человеку. Любовь к медицине связана с особым чувством к этой науке. Речь, действительно, идет о «врачебном призвании». Врач должен, кроме знаний, обладать чувством любви к больному человеку. Без этого условия он не будет соответствовать своему назначению. «Хорошим врачом может быть только хороший человек», — многократно повторял великий польский врач и ученый В. Бегански. Не существует другой такой профессии, где бы к специалисту были предъявлены столь высокие этические требования. Врачебное искусство подразумевает любовь к больным, несчастным и страдающим людям. Врач всегда должен оставаться гуманистом, а не холодным естествоиспытателем. Врач не должен превращаться в техника, обслуживающего и ремонтирующего человеческую машину. Гораздо чаще мы облегчаем страдания больного сердечным словом, чем прекрасно проведенной операцией (ничуть не умаляя ее значения). Врач по призванию — счастливый человек. Его самая большая радость — способность оказать эффективную помощь больным людям. И это является единственным, но прекрасным вознаграждением за его труд [3].

Врачи всегда занимают активную жизненную позицию. Интересны и близки размышления о профессии, врачевании, медицинском образовании и здравоохранении уникального детского нейрохирурга Б. Карсона. Необходимо изменить отношение к явлениям, разлагающим общество. Потакание слабостям, материальному потребленчеству, заикленность на славе исключают бескорыстное служение другим людям. Множество разных вещей: мода, спорт, развлечения отвлекают нас от действительно важного. Мы не должны полностью презреть их, но они занимают в нашей жизни слишком большое место, и для действительно важных вещей, например, образования, его уже совсем не остается. Поскольку от этой проблемы страдает все общество, решение касается всех нас.

Врачи всегда были самыми беззащитными, практически козлами отпущения. Это объясняется особенностями медицинского образования и практики. Многие доктора не решаются признаться в том, что боятся, как бы общество не обвинило их в эгоистических намерениях и не заподозрило, что они беспокоятся только о деньгах. И врачи, и само общество должны остановиться, отойти в сторону и попытаться увидеть всю картину. Необходимо понять, что, если мы хотим, чтобы люди с отличными интеллектуальными способностями и другими многочисленными талантами продолжали тяготеть к медицине, нам придется пересмотреть свое отношение к современной системе здравоохранения, которая допускает столь небрежное отношение к практикующим врачам [4].

Врач, философ Раби Мойсе (Маймонид, 1135—1204), автор прекрасной «ежедневной молитвы врача», которую и сегодня можно рассматривать как клятву в ежедневной трудной и ответственной работе врача, писал: «Пускай душа моя воспламеняется любовью к искусству и к Твоим созданиям. Не допускай, чтобы жажда наживы и славы руководила мною в практической работе; враги правды, мира и любви среди людей могут помешать нести помощь детям Твоим. Укрепи силы моего сердца так, чтобы оно могло одинаково реагировать на страдания бедного и богатого, добро и зло, помогать одинаково другу и врагу. Сделай так, чтобы при страданиях я видел только человека; пусть дух мой у постели больного всегда будет на высоте положения; мысли мои должны концентрироваться вокруг больного, а действия опираться на опыте и исследовании; ибо только накопленный большой опыт поможет проанализировать в тишине то, что поддерживает существование и жизнь сотворенных. Сделай так, чтобы больные верили мне, моему искусству и чтобы они слушались моих советов и указаний. Отстрани от их постели всех шарлатанов и всю армию советующих родственников и слишком «умных» знахарей, ибо эти люди часто мешают в проведении врачебного искусства, а в результате, несмотря на твои намерения, приходит смерть. Когда несознательные люди смеются надо мной, пускай любовь к искусству сделает мой дух крепким к невзгодам и наветам. Правда должна восторжествовать, не-

взирая на славу, возраст и положение врагов ее. Научи меня, Всемогущий, терпеливости и спокойствию, когда больной непослушен или оскорбляет, сделай меня умеренным во всех моих суждениях и действиях, но только не в знаниях, ибо в последнем я хочу остаться ненасытным, и пускай далекой от меня останется мысль о том, что я все знаю и все умею. Дай мне силу, волю и способности для расширения моих знаний так, чтобы дух мой мог обнаружить и осознать ошибки в искусстве, которые еще вчера не замечал; искусство — это великое дело, но человеческий ум все дальше и глубже постигает его» [5].

Авторов данной статьи обучали врачи, как говорится, «старого закала» и мы хорошо усвоили, что в нашей профессии можно служить, но не обслуживать!

Контактная информация:

Сквира Иван Михайлович — д. м. н., заведующий курсом психиатрии кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации и психиатрии. Гомельский государственный медицинский университет. Ул. Добрушская, 1, 246009, г. Гомель. Сл. тел. +375 232 31 59 45.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Б. Э. А.
Сбор и обработка материала: Б. Э. А., И. М. С.
Статистическая обработка данных: И. М. С.
Написание текста: И. М. С., Б. Э. А.
Редактирование: И. М. С., Б. Э. А.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абаев Ю. К. *Врачевание: служение или обслуживание? Здравоохранение. 2019; 3: 29—35. [Abayev Yu. K. Doctoring: servicing or caring? Zdravookhranenie. 2019; 3: 29—35. (in Russian)]*
2. Лурия Р. А. *Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. Москва: Медицина; 1977. 111 с. [Luriya R. A. The Internal Picture of the Disease and Iatrogenic Diseases. Moscow: Meditsina; 1977. 111 s. (in Russian)]*
3. Келановски Т. *Пропагандистика медицины. Москва: Медицина; 1968. 168 с. [Kelanovski T. Propaedeutics of Medicine. Moscow: Meditsina; 1968. 168 s. (in Russian)]*
4. Карсон Б., Льюис Г. *Вся картина. Заокский: Источник жизни; 2017. 320 с. [Karson B., Lewis G. The Entire Picture. Translation from English D. Pichkov. Zaokskiy: Istochnik zhizni; 2017. 320 s. (in Russian)]*
5. Холман Д., Хилнер Д., ред. *Этика в медицине. Христианский взгляд. Международная ассоциация «Христианский мост». 2000. 199 с. [Holman D., Hilner D., red. Ethics in Medicine. Christian Viewpoint. Mezhdunarodnaya Associatsiya «Khristianskiy most». 2000. 199 s. (in Russian)]*

Поступила 04.09.2019.

Принята к печати 29.10.2019.



Стефан Цвейг (1881—1942) — австрийский писатель, драматург и журналист. Автор множества романов, пьес, стихов и беллетризованных биографий. Учился и получил докторскую степень в Венском университете. В годы Первой мировой войны присоединился к писателям, выступавшим против войны. После прихода к власти Гитлера в 1934 г. покинул Австрию, переехал в Лондон, затем в Нью-Йорк. В 1940 г. поселился в пригороде Рио-де-Жанейро. Умер в Бразилии.

Многочисленные произведения писателя отличаются тонким психологизмом и драматизмом, увлекают необычными сюжетами и заставляют размышлять над превратностями человеческих судеб. С. Цвейг часто писал на стыке исторического документа и художественного вымысла, подмечая в любом письме или мемуарах психологическую подоплеку. Им созданы увлекательные жизнеописания Ф. Магеллана, М. Стюарт, Э. Роттердамского, Ж. Фуше, О. Бальзака и др. Писатель убеждает, насколько беззащитно человеческое сердце, на какие подвиги, а порой и преступления толкает человека страсть. «Стефан Цвейг — редкое и счастливое соединение таланта глубокого мыслителя с талантом первоклассного художника» (М. Горький). Секрет успеха произведений С. Цвейга — в душевном здоровье его книг. Он много писал о различных проявлениях психики, обнаруживая необычайную наблюдательность, столь важную и полезную для врача-клинициста.

Редакция сочла необходимым опубликовать введение к книге С. Цвейга «Врачевание и психика», позволяющее читателю открыть новые грани творчества замечательного писателя.

Редакция сочла необходимым опубликовать введение к книге С. Цвейга «Врачевание и психика», позволяющее читателю открыть новые грани творчества замечательного писателя.

СТЕФАН ЦВЕЙГ

ВРАЧЕВАНИЕ И ПСИХИКА

Всякое ущемление естества
есть напоминание о высшей родине.

Новалис

Здоровье для человека естественно, болезнь — неестественна. Здоровье приемлется его телом как нечто само собой понятное, так же, как воздух легкими и свет глазами; не заявляя о себе, живет оно и растет в нем вместе с общим его жизнеощущением. А болезнь — она проникает внезапно, как что-то чуждое, она нечаянно набрасывается на объятую страхом душу и берedit в ней множество вопросов. Ибо если откуда-то со стороны явился он, злой враг, то кто же наслал его? Останется он или отойдет? Доступен он заклятию, мольбе, преодолению? Жесткими своими когтями извлекает болезнь из сердца противоречивейшие чувства: страх, веру, надежду, обреченность, проклятие, смирение, отчаяние. Она научает больного спрашивать, думать и молиться, поднимать полный испуга взор в пустоту и обретать там существо, коему можно поведать о своем страхе. Только страдание создало в человечестве религиозное чувство, мысль о боге.

Поскольку здоровье от природы присуще человеку, оно необъяснимо и не требует объяснений. Но всякий страждущий ищет в каждом случае смысл своих страданий. Ибо мысли о том, что болезнь нападает на нас без всякого толку, что без всякой нашей вины, бесцельно и бессмысленно, тело охватывается жаром и раздирается, до последних своих глубин, раскаленными лезвиями боли, — этой чудовищной мысли о полной нелепости страданий, мысли, доста-

точной, чтобы ниспровергнуть всю этику мироздания, человечество еще никогда не решилось довести до конца. Болезнь всякий раз представляется ему кем-то ниспосланной, и тот непостижимый, кто ее посылает, должен, по мнению человечества, иметь все основания для того, чтобы вселить ее именно в это вот тленное тело. Кто-то должен иметь зло на человека, гневаться на него, его ненавидеть. Кто-то хочет его наказать за какую-то вину, за какой-то проступок, за нарушенную заповедь. И это может быть только тот, кто все может, тот самый, кто мечет молнии с неба, кто шлет на поля жар и стужу, кто возжигает звезды и туманит их, ОН, у кого вся власть, всемогущий: бог. От начала времен поэтому явление болезни связано с религиозным чувством.

Боги посылают болезнь, боги одни могут и взять ее обратно: эта мысль утверждена незыблемо в преддверии всякой врачебной науки. Еще полностью лишенный сознания собственного своего разума, беспомощный, несчастный, одинокий и слабый, охвачен человек древности пламенем своего недуга и не знает другого выхода, как с воплем обречь свою душу ввысь, к богу-чародею, чтобы он от него отступился. Только вопль, молитву, жертвоприношение и знает первобытный человек в качестве лечебного средства. Нельзя защититься против него, сверхсильного, непреодолимого во мраке; значит, нужно смириться, добиться его прощения,

умолять его, упрашивать, чтобы он взял обратно из тела пламенеющую боль. Но как достигнуть его, невидимого? Как взывать к нему, не зная его обиталища? Как подать ему знаки раскаяния, всепокорности, обетования и готовности к жертвам, знаки, которые были бы ему понятны? Всего этого не знает оно, бедное, неискушенное, смутное сердце ранней поры человечества. Ему, неведающему, не откроется бог, не снизойдет к низкой его, будничной доле, не удостоит его ответа, не услышит его. И вот, в нужде своей, должен беспомощный, бессильный человек искать себе другого человека как посредника перед богом, мудрого и искушенного, которому ведомы чары и заклинания, дабы умиловить темные силы, ублажать их во гневе. И таким посредником в эпоху первобытных культур является единственно жрец.

Таким образом, в доисторическую пору человечества борьба за здоровье означает не борьбу с отдельной болезнью, а борьбу за бога. Всяческая медицина на земле начинается как теология, как магия, культ, ритуал, как душевная напряженность человека против посланного богом испытания. Телесному страданию противопоставляется не технический, а религиозный акт. Не ищут причин недуга, а ищут бога. Не борются с болевыми явлениями, а пытаются замолить болезнь, искупить ее, откупиться от бога при помощи обетов, жертв и церемоний, ибо только тем путем, каким пришла она, — путем сверхъестественным — может она и отступить. Так единству явления противопоставляется еще полное единство чувства. Есть только одно здоровье и одна болезнь, а для этой последней опять-таки только одна причина и одно средство: бог. А между богом и страданием есть только один посредник — все тот же жрец, этот страж души и тела в одно и то же время. Мир еще не расщеплен, не раздвоился; вера и знание образуют в святилище храма одну, единую категорию; избавление от боли не может совершиться без выступления на арену душевных сил, без ритуала, заклинаний и молитвы. А потому толкователи снов, заклинатели демонов, жрецы, коим ведом таинственный ход светил, творят свое целебное искусство не как практический акт науки, а как таинство. Не поддающееся изучению, доступное восприятию лишь посвященных, передается оно, это искусство, от поколения к поколению; и хотя жрецы, имея опыт, немало понимают во врачевании, они никогда не дают советов исключительно деловых; они требуют чуда в исцелении, требуют освященной храмины, душевной приподнятости и присутствия богов. Только очистившись и освятившись телом и духом, вправе больной воспринять целебную формулу; паломники, бредущие дальнею и трудной дорогой к храму в Эпидавре, должны провести канун в вечерней молитве, должны омыть тело, заколоть каждый по жертвенному животному, проспать ночь в преддверии на шкуре жертвенного кабана и поведать сны этой ночи жрецу, для их разъяснения; лишь тогда он удостоит их одновременно и пастырского благословения, и врачебной помощи. Но всякий раз в качестве первейшего зало-

га исцеления утверждается приближение души, полной веры, к богу: кто хочет чуда выздоровления, должен подготовить себя к чуду. Врачебная наука в истоках своих неотторжима от науки о боге; медицина и богословие составляют поначалу одно тело и одну душу.

Это начальное единство вскоре рушится. Ибо для того чтобы стать самостоятельной и принять на себя практическое посредничество между болезнью и больным, наука должна отринуть божественное происхождение болезни и исключить, в качестве совершенно излишней, религиозную установку — жертву, молитву, культ. Врач выступает рядом со жрецом, а вскоре и против жреца — трагедия Эмпедокла — и, низводя страдания из области сверхчувственной в плоскость обыденно-природного, пытается устранить внутреннее расстройство средствами земными, стихиями внешней природы, ее травами, соками и солями. Жрец замыкается в рамках богослужения и отступается от врачебного искусства, врач отказывается от всякого воздействия на душу, от культа и магии; отныне два эти течения разветвляются и идут каждое своим путем.

С момента нарушения первоначального единства все элементы врачебного искусства приобретают сразу же совершенно новый и наново окрашивающий смысл. Прежде всего единое душевное явление «болезнь» распадается на бесчисленные, точно обозначенные болезни. И вместе с тем ее сущность теряет в известной степени связь с духовной личностью человека. Болезнь означает уже нечто приключившееся с человеком не в его целом, а лишь с отдельным его органом (Вирхов на конгрессе в Риме: «Нет болезни вообще, а лишь отдельные болезни органов и клеток»). И первоначальная задача врача — противостоять болезни как некоей цельности — заменяется теперь, естественным образом, более незначительной, строго говоря, задачей — локализовать всякое страдание по его исходным точкам и причислить его к какой-либо из давно расчлененных и описанных групп болезней. Как только врач поставил правильный диагноз и дал болезни наименование, он в большинстве случаев уж выполнил суть своего дела, и лечение совершается в дальнейшем само собою при посредстве предусмотренных на этот «случай» медицинских приемов. Полностью отрешившись от религии, от волшебства, являясь добытою в школе сумкою знаний, современная медицина оперирует не индивидуальной интуицией, а твердыми практическими установками, и если она до сих пор еще охотно присваивает себе поэтическое наименование «врачебного искусства», то высокий этот термин может означать лишь более слабую степень — «искусство ремесленное». Ибо давно уже наука врачевания не требует от своих учеников, как некогда, жреческой избранности, таинственной мощи провидения, особого дара созвучия с основными силами природы; призывность стала призванием, магия — системой, таинство врачевания — осведомленностью в лекарственных средствах и в отправлениях организма.

Исцеление совершается уже не как психическое воздействие, не как событие неизменно чудесное, но как чистейший и почти наперед рассчитанный рассудочный акт со стороны врача; выучка заменяет вдохновение, учебник приходит на смену Логосу, исполненному тайны, творческому заклинанию жреца. Там, где древний, магический порядок врачевания требовал высшего душевного напряжения, новая, клинко-диагностическая система требует от врача противоположного, а именно ясности духа, отрешенного от нервов, при полном душевном спокойствии и деловитости.

Эти неизбежные в процессе врачевания деловитость и специализация должны были в девятнадцатом веке усилиться сверх меры, ибо между используемым и пользующим возникло еще третье, полностью бездушное существо: аппарат. Все более ненужным становится для диагноза пронизательный и творчески сочетающий симптомы взор прирожденного врача: микроскоп открывает для него зародыш бактерии, измерительный прибор отмечает за него давление и ритм крови, рентгеновский снимок устраняет необходимость в интуитивном прозрении. Все больше и больше лаборатория принимает на себя в диагностике то, что требовало от врача личного проникновения, а для пользования больного химическая фабрика дает ему в готовом виде, дозированным и упакованным, то лекарство, которое средневековый медик должен был собственноручно, от случая к случаю, перемешивать, отвеивать и рассчитывать. Засилье техники, проникшее в медицину хотя и позже, чем повсюду, но столь же победоносно, сообщает процессу врачевания деловитость некоей великолепным образом разработанной по деталям и по рубрикам схемы; понемногу болезнь — некогда вторжение необычного в сферу личности становится противоположностью тому, чем была она на заре человечества: она превращается, большей частью, в «обычный», «типический» случай, с заранее рассчитанной длительностью и механизированным течением, делается задачей, доступной разрешению методами рассудка. К этой рационализации на путях внутренних присоединяется, в качестве мощного пополнения, рационализация извне, организационная; в клиниках, этих гигантских вместилищах горя человеческого, болезни распределяются точно так же, как в деловых универсалах, по специальным отделениям, с собственными подъемниками, и так же распределяются врачи, конвейером проносящиеся от постели к постели, исследующие отдельные «случаи» — всегда только больной орган — и большей частью не имеющие времени заглянуть в лицо человека, прорастающего страданием. Исполинские организации больничных касс и амбулаторий привносят свою долю в этот обездушивающий и обезличивающий процесс; возникает перенапряженное массовое производство, где не зажечься ни одной искре внутреннего контакта между врачом и пациентом, где, при всем желании, становится все более и более невозможным малейшее проявление таинственного магнетического взаимодей-

ствия душ. И тут же, в качестве ископаемого, допотопного экземпляра, вымирает домашний врач, тот единственный, кто в больном знал и человека, знал не только его физическое состояние, его конституцию и ее изменения, но и семью его, а с нею и некоторые биологические предпосылки, — он, последний, в ком оставалось еще нечто от прежней двойственности жреца и врачевателя. Время сбрасывает его с колесницы. Он являет собою противоречие закону специализации и систематизации, так же как извозчикья лошадь по отношению к автомобилю. Будучи слишком человеческим, он не подходит больше к ушедшей вперед механике медицины.

Против этого обезличения и полнейшего обездушивания врачебной науки искони отстаивала себя широкая, непросвещенная, но в то же время внутренне-понимающая масса народа, в тесном смысле этого слова. В точности так же, как тысячи лет назад, смотрит простой, недостаточно еще «образованный» человек на болезнь с благоговейным чувством, как на нечто сверхъестественное, все еще противопоставляет он ей душевный акт надежды, страха, молитвы и обета, все еще первая его, руководящая мысль — не об инфекции или обызвествлении сосудов, а о боге. Никакая книга и никакой учитель не убедит его в том, что болезнь возникает «естественным» путем, а следовательно, без всякого смысла и без вины; а потому он заранее проникается недоверием ко всякой практике, которая обещает устранить болезни путем трезвым, техническим, холодным, то есть бездушным. Равнодушие народа к ученому, с высшим образованием, врачу слишком глубоко отвечает его потребности — наследственному массовому инстинкту — в связанном с целым миром, сроднившимся с растениями и животными, знающем тайны «врачей по природе», ставшим врачом и авторитетом в силу своей природы, а не путем государственных экзаменов; народ все еще хочет вместо специалиста, обладающего знанием болезней, «человека медицинского», имеющего «власть» над болезнью. Пусть давно уже в свете электричества рассеялась вера в ведьм и дьяволов; вера в этого чудодейственного, знающего чары человека сохранилась в гораздо большей степени, чем в этом признаются открыто. И то же самое почтительное благоговение, которое мы испытываем по отношению к гению и человеку, непостижимо творящему, в лице, скажем, Бетховена, Бальзака, Ван Гога питает народ доньше ко всякому, в ком чувствует он якобы целебную мощь, превосходящую норму; доньше требует он себе как «посредника», вместо холодного «средства», полнокровного живого человека, от которого «исходит сила». Знахарка, пастух, заклинатель, магнетизер именно в силу того, что они практикуют свое лекарское ремесло не как науку, а как искусство, и притом запрещенное искусство черной магии, в большей степени вызывают его доверие, чем имеющий все права на пенсию, хорошо образованный общинный деревенский врач. По мере того как медицина становится все более и более технической, рассудочной, локализирующей, все

яроостней отбивается от нее инстинкт широкой массы; все шире и шире, вопреки всяческому школьному образованию, разрастается в низах народа, в смутных его глубинах, это течение, направленное против академической медицины.

Это сопротивление давно уже чувствуется наукою, и она борется с ним, но тщетно. Не помогло и то, что она связалась с государственною властью и добилась от нее закона против лекарей-шарлатанов и целителей «силами природы»: движения, в последней глубине своей религиозные, не подавляются до конца силою параграфов. Под сенью закона ныне, как и во времена средневековья, продолжают орудовать бесчисленные, не имеющие степеней и, значит, с государственной точки зрения неправомочные целители; неустанно длится партизанская война между природными методами лечения, религиозным врачеванием и научною медициною. Но самые опасные противники академической науки явились не из крестьянских хижин и не из цыганских таборов, а возникли в ее собственных рядах; подобно тому как Французская революция, а равно и всякая другая, заимствовала вождей не из народа, но, наоборот, мощь дворянства потрясена была, собственно говоря, дворянами, против нее восставшими, так и в великом восстании против чрезмерной специализации школьной медицины решающее слово неизменно принадлежало отдельным, независимым врачам. Первый, кто повел борьбу против бездушия, против срывания покровов с чудес врачевания, был Парацельс. Вооружась булавою мужицкой своей грубости, ополчился он на «докторов» и предъявил книжной их, бумажной учености обвинение в том, что они хотят разложить человеческий микрокосм, как часовой механизм, на части и потом опять склеить. Он борется с высокомерием, с догматической авторитарностью науки, утратившей всякую связь с высокой магией *natura naturans* 1, не замечающей и не признающей стихийных сил и не чующей излучений как отдельных душ, так и мировой души в целом. И как ни сомнительны, на взгляд современности, его собственные рецепты, духовное влияние этого человека растет, как бы под покровом времени, и в начале девятнадцатого века проявляется наружу в так называемой «романтической» медицине, которая, являясь ответвлением философско-поэтического течения, стремится, в свою очередь, к высшей форме телесно-душевного единства. С безусловною верою во вселенскую одухотворенность природы она отстаивает мысль, что сама природа — наиболее мудрая целительница и нуждается в человеке в лучшем случае лишь как в пособнике. Подобно тому как кровь, не побывав в выучке у химиков, образует антитоксины против всякого яда, так и организм, сам себя поддерживающий и преобразующий, способен в большинстве случаев без всякой помощи справиться с болезнью. Поэтому путеводною нитью всякого человеческого врачевания должно быть правило — не идти вразрез с естественным ходом жизни, а лишь укреплять в случае болезни всегда присущую человеку волю к выздоровле-

нию. А этот импульс нередко может быть поддержан путем душевного, духовного религиозного воздействия в той же мере, как и при помощи грубой аппаратуры и химических средств; истинное же исцеление всегда совершается изнутри, а не извне. Сама природа — тот «внутренний врач», которого каждый с рождения носит в себе и который поэтому более понимает в болезнях, чем специалист, лишь извне нащупывающий симптомы; впервые болезнь, организм и проблема врачевания рассматриваются романтической медициной вновь как некое единство. Целый ряд систем возникает в девятнадцатом столетии из этой основной идеи о самостоятельной силе сопротивления организма. Месмер основывает свое магнетическое учение на воле человека к здоровью, *Christian Science* 2 — на плодотворной мощи самосознания; и наряду с этими, использующими внутренние силы природы мастерами, другие обращаются к силам внешним: гомеопаты — к цельному, неразбавленному веществу, Кнейп и другие последователи врачевания природою — к ее восстанавливающим стихиям — воде, солнцу, свету; и все они отказываются, как бы сговорившись, от всяких химических комбинаций в лечении, от всякой аппаратуры и, стало быть, от самых значительных достижений новейшей науки. Общее всем этим природным методам, чудесным исцелениям и «врачеванию духом» положение, противостоящее школьной патологии с ее тенденциями к локализации, может быть выражено в единой короткой формуле. Научная медицина рассматривает больного с его болезнью как объект и отводит ему, почти презрительно, абсолютно пассивную роль; ему не о чем спрашивать и не о чем говорить; все, что он должен сделать, — это послушно и даже без единой мысли следовать предписаниям врача и по возможности выключить себя самого из процесса пользования. В этом слове «пользование» — ключ ко всему. Ибо в то время как в научной медицине больного «пользуют» в качестве объекта, метод душевного врачевания требует от больного прежде всего, чтобы он сам пользовался душою, чтобы он, как субъект, как носитель и главный исполнитель врачевания, проявил максимум возможной для него активности в борьбе с болезнью. В этом призыве к больному — воспрянуть душою, собрать воедино свою волю и целостность своего существа противопоставить целостности болезни — и состоит существеннейшее и единственное врачебное средство всех психических методов, и пособничество их представителей ограничивается по большей части не чем-либо иным, как такого рода словесным обращением. Но того, кто знает, какие чудеса может совершать Логос, творческое слово — это чародейное сотрясение уст в пустоте, создавшее бесчисленные миры и бесчисленные миры разрушившее, того не поразит, что в науке врачевания, как и во всех других областях, несчетное число раз совершались при посредстве единого слова истинные чудеса, что только через словесное обращение и взгляд — этих посланцев от личности к личности — во многих случаях могло быть

восстановлено, исключительно воздействием на дух, здоровье в организмах совершенно расшатанных. В полной мере чудесные, исцеления эти не являются ни чудом, ни исключительным явлением; они лишь смутно отражают все еще неясный для нас закон взаимодействия высшего порядка между телом и душой, который полнее, может быть, исследуют будущие поколения; для нас же довольно и того, что возможность врачевания путем чисто психическим уже не отрицается и что по отношению к явлениям, необъяснимым с точки зрения чистой науки, установилось известного рода смутное признание.

Такие самовольные отклонения отдельных крупных представителей врачевания от академической медицины принадлежат, по моему разумению, к числу интереснейших эпизодов истории культуры. Ибо ничто в истории, как в материальной, так и в истории духа, не сравнится по драматической силе психического воздействия с тем эпизодом, когда один-единственный, слабый, изолированный человек идет в одиночку против гигантской, весь мир объемлющей организации. Поднимается ли Спартак, осыпaeмый побоями раб, против римских легионов и когорт, или Пугачев, бедный казак, против исполинской России, или Лютер, широколобый августинский монах, против всемогущей *fides catholica* 1, — всякий раз, когда человек противопоставляет объединенным силам вселенной всего лишь внутреннюю мощь своей веры и бросается в борьбу, кажущуюся бессмысленной по полной ее безнадежности, именно тогда душевное его напряжение творчески передается людям и создает из ничего несметные силы. Каждый из великих наших фанатиков «лечения духом» собрал вокруг себя сотни тысяч, каждый делами своими и исцелениями пробудил и поколебал сознание эпохи, от каждого пошли и проникли в науку мощные течения. Фантастическое положение: в эпоху, когда медицина, благодаря сказочному вооружению своей техники, творит истинные чудеса, когда она научилась дробить, наблюдать, фотографировать, измерять, подвергать своему воздействию и изменять малейшие атомы и молекулы живой ткани, когда все другие точные науки поспешествуют ей и сопутствуют и ничто органическое не являет как будто тайны, — как раз в этот самый миг ряд независимых исследователей доказывает ненужность во многих случаях всей этой аппаратуры. Они открыто и неопровержимо свидетельствуют своими делами о том, что и в нашу пору, как некогда, можно с голыми руками, исключительно путями психическими, добиться исцеления, и даже в тех случаях, когда ничего не мог сделать до них величайший и точный механизм университетской медицины. На сторонний взгляд, система их непонятна и почти смешна в силу своей незначительности: врач и пациент мирно сидят рядом и, кажется, просто болтают. Ни рентгеновских снимков, ни измерительных приборов, ни электрической цепи, ни кварцевых ламп, ни даже термометра — ничего нет от всего того технического арсенала, который составляет справедливую гордость нашего времени; и все-таки их древ-

ний метод действует часто с большею силою, чем ушедшая вперед терапия. То обстоятельство, что ходят железнодорожные поезда, не внесло никаких изменений в душевную конституцию человечества, ибо разве не подвозят они ежегодно к Лурдскому гроту сотни тысяч паломников, ждущих чудесного исцеления только оттуда? И то, что изобретены токи высокой частоты, столь же мало устранило тяготение души человеческой к тайне, ибо в 1930 году в Гальпахе они, эти токи, будучи укрыты в магическом желе некоего ловца душ, волшебством создали из ничего целый город с отелями, санаториями и увеселительными заведениями — все вокруг одного-единственного человека. Ни один факт столь наглядно, как многообразный успех методов внушения и так называемых чудесных исцелений, не свидетельствует о том, какие огромные залежи веры имеются налицо еще в двадцатом столетии и сколько практических возможностей врачевания сознательно упущено за долгие годы медицины, ориентирующейся на бактериологию и гистологию, той медициной, которая так упорно отрицала малейшую возможность иррационального и по прихоти своей исключала психическую самопомощь из своих точных расчетов.

Само собой разумеется, ни одна из этих современно-старинных систем ни на миг не поколебала несравненную по своей продуманности и универсальности организацию современной медицины; успех отдельных психических методов и систем отнюдь не доказывает, что научная медицина была сама по себе не права, но обличает лишь тот догматизм, что неизменно замыкался в последней из найденных систем врачевания, в качестве лучшей для всех и единственно возможной, и издевался над всякой другой, как над несовременной, неправильной и невозможной. Вот этому самомнению нанесен жестокий удар. В той плодотворной вдумчивости, которая замечается теперь как раз у духовных вождей медицины, не последняя роль принадлежит непреложному успеху, в отдельных случаях, тех психических методов лечения, о которых речь будет ниже. Смутное, но и нам, непосвященным, внятное сомнение зародилось в их рядах: не завела ли (как открыто допускает человек такого масштаба, как Зауэрбрух) «чисто бактериологическая и серологическая трактовка болезней медицины в тупик», не начинает ли наука врачевания превращаться постепенно из служения человеку в нечто самодовлеющее и чуждое людям — с одной стороны, благодаря специализации и, с другой, в силу предпочтения, отдаваемого количественному расчету перед индивидуальной диагностикой, не стал ли — повторая превосходную формулировку — «врач чересчур уж медиком». То, что в наше время именуется «кризисом сознания в медицине», не является, однако, ни в какой мере узкопрофессиональным вопросом; этот кризис входит в состав того общеевропейского состояния неустойчивости, того универсального релятивизма, который, после длившегося десятилетиями диктаторского утверждения и отрицания во всех отраслях науки, заставляет специалистов вновь

обернуться наконец назад и поставить ряд вопросов. Отрадным образом начинает обнаруживаться известного рода широта взглядов, столь чуждая обычно академическим кругам; так, превосходная книга Ашнера «Кризис медицины» дает изобилие неожиданных примеров того, как методы лечения, еще вчера и позавчера подвергавшиеся, в качестве средневековых, осмеянию и вышучиванию (вроде пускания крови или прижигания), стали сегодня новейшими и наиболее действительными. Более справедливо и с живым, наконец, интересом к закономерности явления взирает медицина на случаи «исцеления духом», те самые, что еще в девятнадцатом веке отрицались и высмеивались людьми, имеющими «степень», в качестве шарлатанства, обмана и фокусничества; серьезные усилия прилагаются к тому, чтобы постепенно сочетать эти сторонние, чисто психические достижения с точными достижениями клинического обихода. Неоспоримо чувствуется в среде умнейших и гуманнейших врачей своего рода тоска по прежнему универсализму, стремление найти пути от замкнутой, локализованной патологии к конституциональной терапии, к осведомленности не только об отдельных болезнях, коим подвержен человек, но и о личности этого человека. Исследовав вплоть почти до молекулы тело

и клеточку, как универсальную материю, творческая любознательность вновь обращает наконец свой взор в сторону целостности болезни, различной в каждом случае, и вслед за местными признаками ищет другие, высшие. Новые научные дисциплины — учение о типах, физиономика, учение о наследственности, психоанализ, индивидуальная психология — пытаются вновь выдвинуть на первый план как раз не родовое в человеке, а изначальное единство каждой личности; достижения внеакадемической психологии, явления внушения, самовнушения, открытия Фрейда, Адлера все настойчивее овладевают вниманием всякого вдумчивого врача.

Разделенные в веках, снова начинают сближаться два течения в науке врачевания, органическое и психическое, ибо неизбежно — вспомним образ спирали у Гёте — всякое развитие возвращается, на более высокой ступени, к исходной своей точке. Всякая механика приходит в конце концов к изначальному закону движения, всякое дробление вновь тяготеет к единству, все рациональное поглощается, в свою очередь, иррациональным; и после того как века науки строгой и односторонней исследовали материю и форму человеческого тела вплоть до основных глубин, вновь возникает вопрос о «духе, созидающем для себя тело».

Цвейг С. Врачевание и психика. Ф. Месмер, М. Бекер-Эдди, З. Фрейд. СПб.: ТОО «Гамма», 1992. 240 с.

ПОДПИСКА 2020

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

*Продолжается подписка
на журнал “Здравоохранение” на 1-е полугодие 2020 года.*

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

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

Подписные индексы:

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

Не забудьте своевременно оформить подписку!



В. В. СИНАЙКО, Э. А. ЖАВРИД, Н. А. АРТЕМОВА

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ АСТРОЦИТОМОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕМОЗОЛОМИДА

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

Цель исследования. Сравнить эффективность стандартной и модифицированной схем химиолучевой терапии с темозоломидом в комплексном лечении пациентов с анапластической астроцитомой.

Материал и методы. В исследование включены 72 пациента с анапластической астроцитомой (Grade III), у которых в 2007—2018 гг. в послеоперационном периоде была использована стандартная (темозоломид в дозе 75 мг/м² внутрь за 1 ч до проведения сеанса облучения в течение всего курса лучевой терапии, n=37) либо модифицированная (темозоломид в дозе 75 мг/м² внутрь 5 дней в неделю за 1 ч до проведения сеанса лучевой терапии в первые и последние 2 нед облучения, n=35) схемы химиолучевой терапии.

Результаты. Использование модели пропорциональных рисков Кокса показало, что схема послеоперационной химиолучевой терапии не является прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость пациентов с анапластической астроцитомой, включенных в данное исследование (относительный риск — 1,040; 95% ДИ (0,516—2,094); p=0,913). В группах с использованием традиционной и модифицированной схем химиолучевой терапии статистически значимых различий в выживаемости пациентов не выявлено, 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость составила 90,7±5,1, 54,6±9,5 и 50,0±9,8% против 91,4±4,7, 59,1±8,4 и 50,2±8,6% соответственно (p=0,913).

Заключение. Применение в послеоперационном периоде модифицированной схемы химиолучевой терапии с темозоломидом в сравнении со стандартной схемой позволяет практически в 2 раза уменьшить суммарную дозу темозоломида без ухудшения результатов лечения пациентов с анапластической астроцитомой.

Ключевые слова: анапластическая астроцинома (Grade III), химиолучевая терапия, темозоломид.

Objective. Comparing the efficacy of the standard and modified schemes of temozolomide chemoradiotherapy in multimodality treatment of anaplastic astrocytoma patients.

Materials and methods. The study enrolled 72 patients with grade III anaplastic astrocytoma subjected to the standard treatment (temozolomide 75 mg/m² per os 1 hour before the radiation treatment during the whole course of radiotherapy, n=37) or to modified (temozolomide 75 mg/m² per os 5 days a week 1 hour before the radiation treatment during the first and the last 2 weeks of radiotherapy, n=35) chemoradiotherapy regimens in the postoperative period in 2007—2018.

Results. The Cox proportional hazards model demonstrated that the postoperative chemoradiotherapy scheme was not a prognostic factor affecting the overall survival of anaplastic astrocytoma patients included in this study (HR 1.040, 95% CI 0.516—2.094, p=0.913). No statistically significant differences in patient survivals were found in the groups of the conventional and the modified chemoradiotherapy regimens: one-, 3- and 5-year overall survivals were 90.7±5.1%, 54.6±9.5% and 50.0±9.8% vs 91.4±4.7%, 59.1±8.4% and 50.2±8.6%, respectively (p=0.913).

Conclusion. The postoperative employment of the modified temozolomide chemoradiotherapy scheme compared with the standard one makes it possible to reduce the total temozolomide dose almost 2-fold without deteriorating the treatment outcomes in anaplastic astrocytoma patients.

Key words: grade III anaplastic astrocytoma, chemoradiotherapy, temozolomide.

HEALTHCARE. 2019; 10: 63—67.

POSTOPERATIVE CHEMORADIO THERAPY IN PATIENTS WITH ANAPLASTIC ASTROCYTOMA USING DIVERSE TEMOZOLOMIDE REGIMENS

V. V. Sinaika, E. A. Zhavrid, N. A. Artemova

Анапластическая астроцинома (Grade III) — вторая (после глиобластомы Grade IV) по частоте распространения высокозлокачественная глиальная опухоль головного мозга (ГМ), составляющая около 10% от их общего количества у взрослого населения [1].

Общепринятым методом лечения пациентов с анапластической астроцитомой (АА) в насто-

ящее время является комплексный, включающий хирургическое лечение и послеоперационную химиолучевую терапию (ХЛТ) с использованием темозоломида (ТМЗ), стандартная схема применения которого была разработана и оценена R. Stupp и соавт. [2]. Однако использование ХЛТ с ТМЗ по сравнению с только послеоперационной лучевой терапией (ЛТ)

у пациентов с АА сопровождается нарастанием токсических реакций и осложнений, основными из которых являются гематологические реакции (лейко- и/или тромбоцитопении) и некроз здоровой ткани головного мозга [3, 4].

Для снижения гематологической токсичности стандартной схемы ХЛТ и экономических затрат при ее использовании, связанных прежде всего со стоимостью ТМЗ, в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова была разработана модифицированная схема послеоперационной ХЛТ с ТМЗ [5]. Использование модифицированной схемы позволило существенно снизить суммарную дозу ТМЗ и гематологическую токсичность лечения без снижения его эффективности у пациентов с глиобластомой (Grade IV). Однако непосредственного сравнения эффективности стандартной и модифицированной схем ХЛТ у пациентов с АА до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования — сравнить эффективность стандартной и модифицированной схем ХЛТ в комплексном лечении пациентов с АА.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 72 пациента с морфологически верифицированным после хирургического лечения диагнозом АА (Grade III) ГМ, которым после выполнения хирургического вмешательства в 2007—2018 гг. проводили послеоперационную ХЛТ с ТМЗ по стандартной ($n=37$) либо модифицированной ($n=35$) схемам. Дистанционную ЛТ у всех пациентов осуществляли в условиях конформного (3D) облучения локальными полями на ложе удаленной опухоли и/или оставшуюся ее часть при разовой очаговой дозе 1,8—2 Гр 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 50—60 Гр. При стандартной схеме послеоперационной ХЛТ ТМЗ назначали в дозе 75 мг/м² внутрь за 1 ч до проведения сеанса облучения в течение всего курса ЛТ, включая выходные и праздничные дни, а при модифицированной — в дозе 75 мг/м² внутрь 5 дней в неделю за 1 ч до проведения сеанса ЛТ только в дни ее проведения в первые и последние 2 нед облучения. Диапазон суммарных доз ТМЗ составил 3700—6800 мг при использовании стандартной и 2000—3600 мг при применении модифицированной схемы ХЛТ; среднее значение суммарной дозы ТМЗ — $5212,2 \pm 128,58$ и $2633,4 \pm 85,80$ мг соответственно ($p < 0,001$). Через 3—4 нед по-

сле завершения послеоперационной ХЛТ независимо от ее схемы всем пациентам проводили до 6 курсов ТМЗ в дозе 150—200 мг/м² внутрь в течение 5 дней, причем курсы повторялись каждые 28 дней. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Выживаемость пациентов определяли на основании данных Белорусского канцер-регистра по состоянию на 01.01.2019. Результаты лечения оценивали по критериям выживаемости без прогрессирования болезни (ВБПБ), которую рассчитывали от даты хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования заболевания либо даты последнего наблюдения, если прогрессирование болезни не было зарегистрировано, и общей выживаемости (ОВ), которую рассчитывали от даты хирургического лечения до даты смерти либо даты последнего наблюдения, если на время оценки результатов не было получено данных о смерти пациента (жив либо выбыл из-под наблюдения).

Оценку выживаемости проводили по методу Каплана — Мейера с использованием log-rank теста. Для анализа влияния основных клинических факторов на выживаемость пациентов применяли модель пропорциональных рисков Кокса. Переменные с относительным риском (ОР) $p < 0,1$, выявленные при моновариантном анализе, включали в мультивариантный анализ. Для всех изучаемых факторов оценивали ОР, его 95% доверительный интервал (95% ДИ) и статистическую значимость (p). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ SPSS STATISTICS v. 19. и STATISTICA v. 8.

Результаты и обсуждение

Среди всех включенных в исследование 72 пациентов на время оценки результатов исследования прогрессирование заболевания зарегистрировано у 42 (58,3%) человек, умерло 33 (45,8%) пациента. Медиана ВБПБ и ОВ составили $23,7 \pm 4,3$ и $48,1 \pm 16,6$ мес соответственно.

Результаты моно- и мультивариантного анализа параметров, указанных в табл. 1, в предсказании ВБПБ пациентов с АА представлены в табл. 2 и 3.

Полученные результаты показали, что схема послеоперационной ХЛТ с ТМЗ не была определена как независимый прогностический

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с АА

Показатель	Значение
Пол:	
мужчины	36 (50,0%)
женщины	36 (50,0%)
Возраст, лет	19—71 (43,9±1,41)
Объем опухолевого поражения:	
одно полушарие	69 (95,8%)
два полушария	3 (4,2%)
Объем удаления опухоли*:	
тотально (100%)	32 (44,4%)
субтотально	19 (26,4%)
парциально	13 (18,1%)
биопсия	6 (8,3%)
не определено	2 (2,8%)
Остаточная опухоль, определяемая по данным КТ/МРТ исследования*:	
есть	38 (52,8%)
нет	25 (34,7%)
не определено	9 (12,5%)
Индекс шкалы Карновского:	
50—60%	1 (1,4%)
≥70%	70 (97,2%)
не определено	1 (1,4%)
Суммарная очаговая доза (СОД) ЛТ, Гр	50—60 (57,4±0,40)
Схема послеоперационной ХЛТ:	
стандартная	37 (51,4%)
модифицированная	35 (48,6%)

*Данные об объеме удаления опухоли оценивали на основании представленного в протоколе операции мнения нейрохирурга, оперировавшего пациента. Методом верификации объема оставшейся опухоли была КТ и/или МРТ с контрастным усилением

Таблица 2

Результаты моновариантного анализа в предсказании ВБПБ пациентов с АА

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Пол: мужчины против женщин	1,408	0,763—2,596	0,274
Возраст (интервал соотношения значений), 1 год	1,015	0,988—1,043	0,283
Объем опухолевого поражения: два полушария против одного полушария	0,730	0,186—3,036	0,665
Объем удаления опухоли: тотально против субтотально против парциально против биопсии			0,712
тотально	0,577	0,193—1,726	0,325
субтотально	0,621	0,197—1,958	0,416
парциально	0,484	0,139—1,683	0,253
Остаточная опухоль, определяемая по данным КТ/МРТ-исследования: есть против нет	1,794	0,898—3,582	0,098
Индекс шкалы Карновского: 50—60% против ≥70%	8,077	1,010—64,594	0,059
СОД ЛТ: 1,8—2 Гр	1,001	0,917—1,093	0,983
Схема послеоперационной ХЛТ с ТМЗ: стандартная против модифицированной	1,446	0,779—2,683	0,242

фактор, влияющий на ВБПБ, даже по данным моновариантного анализа. Кроме этого, ни один из исследуемых параметров не оказал влияния на ВБПБ включенных в данное исследование пациентов с АА. Медиана ВБПБ и 1-, 3- и 5-летняя ВБПБ при стандартной и модифицированной схемах ХЛТ с ТМЗ составили 14,3±3,7 мес, 60,0±8,8, 36,7±9,3 и 27,5±10,6% против

25,2±12,5 мес, 74,3±7,4, 48,6±8,4 и 36,4±8,2% соответственно (p=0,240).

Результаты моновариантного анализа в предсказании ОВ представлены в табл. 4.

Как следует из представленных данных, единственным определенным в данном исследовании фактором, оказавшим влияние на ОВ, был возраст пациентов. Дополнительный

Таблица 3

Результаты мультивариантного анализа в предсказании ВБПБ пациентов с АА

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Остаточная опухоль, определяемая по данным КТ/МРТ исследования: есть против нет	1,792	0,897—3,580	0,098
Индекс шкалы Карновского: 50—60% против ≥ 70	8,070	1,008—64,504	0,061

Таблица 4

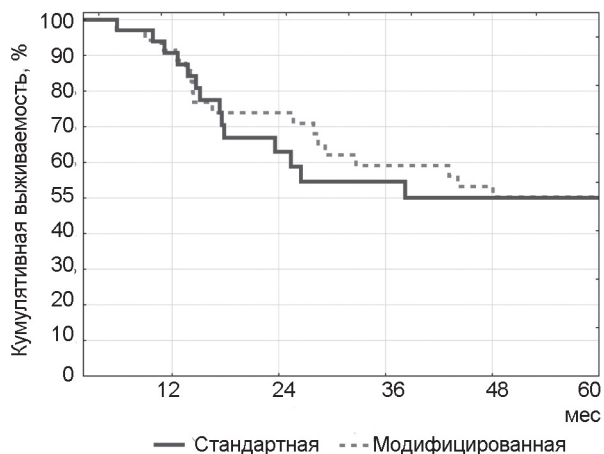
Результаты моновариантного анализа в предсказании ОВ пациентов с АА

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Пол: мужчины против женщин	1,270	0,640—2,522	0,495
Возраст, 1 год	1,050	1,020—1,081	0,001
Объем опухолевого поражения: два полушария против одного полушария	0,045	0,000—21,793	0,325
Объем удаления опухоли: тотально против субтотально против парциально против биопсии			0,576
тотально	1,208	0,278—5,251	0,801
субтотально	0,833	0,179—3,881	0,816
парциально	0,593	0,108—3,253	0,547
Остаточная опухоль, определяемая по данным КТ/МРТ исследования: есть против нет	1,527	0,683—3,417	0,303
Индекс шкалы Карновского: 50—60% против ≥ 70 %	1,000	0,000—16,594	1,000
СОД ЛТ: 1,8—2 Гр	0,956	0,869—1,052	0,361
Схема послеоперационной ХЛТ с ТМЗ: стандартная против модифицированной	1,040	0,516—2,094	0,913

анализ показал, что в группе пациентов в возрасте менее 55 лет ($n=59$) медиана ОВ на момент обработки результатов достигнута не была, а 3- и 5-летняя ОВ составила $66,2 \pm 6,7$ и $59,2 \pm 7,1\%$; у пациентов в возрасте 55 и более лет ($n=13$) медиана ОВ составила $17,4 \pm 4,0$ мес, а 3- и 5-летняя ОВ — $17,6 \pm 11,2$ и 0% соответственно ($p < 0,001$).

Статистически значимых различий в отношении возраста среди пациентов сравниваемых по схеме послеоперационной ХЛТ с ТМЗ групп выявлено не было. В группе пациентов, которые были пролечены по стандартной схеме, в возрасте 19—54 года находился 31 (83,8%) пациент, а в возрасте 55 и более лет — 6 (16,2%) чел.; в группе пациентов, пролеченных с использованием модифицированной схемы, в возрасте 19—54 года находились 28 (80,0%), а в возрасте 55 и более лет — 7 (20,0%) человек ($p=0,764$).

Результаты ОВ пациентов с АА в зависимости от схемы послеоперационной ХЛТ с ТМЗ представлены на рисунке. Медиана ОВ при использовании стандартной схемы ХЛТ достигнута не была, 1-, 3- и 5-летняя ОВ составили $90,7 \pm 5,1$, $54,6 \pm 9,5$ и $50,0 \pm 9,8\%$; медиана ОВ и 1-, 3- и 5-летняя ОВ при использовании модифицированной схемы ХЛТ с ТМЗ составили



ОВ пациентов с АА в зависимости от схемы ХЛТ с ТМЗ

$60,7 \pm 16,1$ мес, $91,4 \pm 4,7$, $59,1 \pm 8,4$ и $50,2 \pm 8,6\%$ соответственно ($p=0,913$).

Таким образом, статистически значимых различий ни в ВБПБ, ни в ОВ в зависимости от схемы послеоперационной ХЛТ с ТМЗ не выявлено.

В связи с отсутствием в доступной литературе данных о возможности редукции суммарных доз ТМЗ при послеоперационной ХЛТ пациентов с АА в сравнительном аспекте были проанализированы данные других авторов о результатах современных методов лечения этой группы

пациентов. С учетом различных показаний к включению пациентов в разные исследования и, соответственно, с различной степенью влияния на результаты лечения учитываемых в этих исследованиях разных прогностических факторов (в том числе молекулярно-генетических особенностей строения опухоли), медиана ОВ при современных методах хирургического лечения с последующей послеоперационной ХЛТ с ТМЗ и проведении после ее завершения до 12 курсов адъювантной химиотерапии с ТМЗ составляет от 2,8 до 7,9 года, что соответствует полученным нами данным медианы ОВ в 4 года (48,1 мес) [3, 4, 6, 7].

Выводы

1. При послеоперационной ХЛТ с ТМЗ у пациентов с АА головного мозга зависимости результатов лечения от использования различных суммарных доз темозоломида в диапазоне 2000—6800 мг не выявлено.

2. Использование различных схем послеоперационной ХЛТ не повлияло на результаты выживаемости пациентов с АА. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни и 1-, 3- и 5-летняя ВБПБ при стандартной и модифицированной схемах ХЛТ с ТМЗ составили 14,3±3,7 мес, 60,0±8,8, 36,7±9,3 и 27,5±10,6% против 25,2±12,5 мес, 74,3±7,4, 48,6±8,4 и 36,4±8,2% соответственно ($p=0,240$). Медиана ОВ при стандартной схеме ХЛТ достигнута не была, при модифицированной составила 60,7±16,1 мес; 1-, 3- и 5-летняя ОВ при стандартной и модифицированной схемах ХЛТ с ТМЗ составили 90,7±5,1, 54,6±9,5 и 50,0±9,8% против 91,4±4,7, 59,1±8,4 и 50,2±8,6% соответственно ($p=0,913$).

3. Применение модифицированной схемы ХЛТ позволило сократить суммарную дозу ТМЗ (в среднем с 5212,2±128,58 до 2633,4±85,80 мг) без ухудшения результатов лечения пациентов с АА.

Контактная информация:

Синайко Валерий Васильевич — к. м. н., заведующий отделением ПЭТ.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.
А/г Лесной, Минский р-н.
e-mail: sinaikavv@gmail.com.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. С., Э. А. Ж.
Сбор информации и обработка материала: В. В. С., Н. А. А.
Написание текста: В. В. С.
Редактирование: Э. А. Ж., Н. А. А.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ostrom Q. T., Gittleman H., Fulop J. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008—2012. *NeuroOncol.* 2015; 17 (Suppl. 4): 1—62.
2. Stupp R., Hegi M. E., Mason W. P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10 (5): 459—466.
3. Shonka N. A., Theeler B., Cahill D. et al. Outcomes for patients with anaplastic astrocytoma treated with chemoradiation, radiation therapy alone or radiation therapy followed by chemotherapy: a retrospective review within the era of temozolomide. *J. NeuroOncol.* 2013; 113(2): 305—311.
4. van den Bent M. J., Baumert B., Erridge S. C. et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017; 390(10103): 1645-1653.
5. Синайко В. В., Демешко П. Д., Артемова Н. А. Послеоперационная лучевая и химиолучевая терапия с темозоломидом в лечении пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга. Минск: Нац. б-ка Беларуси; 2018: 191 с. [Sinaika V. V., Demeshko P. D., Artemova N. A. Postoperative radio- and chemoradiotherapy with temozolomide in the treatment of patients with high-grade gliomas of the brain. Minsk: Nats. b-ka Belarusy; 2018: 191 s. (in Russian)]
6. Strowd R. E., Abualil., YeX. et al. The role of temozolomide in the management of patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma: a comparison of survival in the era prior to and following the availability of temozolomide. *J. NeuroOncol.* 2016; 127(1): 165—71.
7. Chang S., Zhang P., Cairncross J.G. et al. Phase III randomized study of radiation and temozolomide versus radiation and nitrosourea therapy for anaplastic astrocytoma: results of NRG oncology RTOG 9813. *NeuroOncol.* 2017; 19(2): 252—58.

Поступила 12.04.2019.

Принята к печати 24.05.2019.

^{1,2}М. В. КАЖИНА, ²Е. П. ГАНЧАР

МЕТАБОЛОМИКА: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

¹Клиника женского здоровья, Гродно, Беларусь,²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Проанализированы данные литературы об особенностях метаболомического профиля при различных гинекологических заболеваниях и осложнениях беременности, в частности при эндометриозе, синдроме поликистозных яичников, бесплодии, преждевременных родах, преэклампсии, плацентарной недостаточности. Доказано отсутствие клинически значимых биохимических маркеров в предикции данных заболеваний. Поиск клинически значимых метаболитов — маркеров состояния организма — позволит выявить заболевание на этапе прогнозирования, повысит эффективность лечения. Применение метаболомики в акушерстве и гинекологии является перспективным научным направлением.

Ключевые слова: метаболомика, метаболомический профиль, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, преэклампсия.

Literature data concerning the characteristics of metabolic profile in case of various gynecological diseases and pregnancy complications, in particular of endometriosis, polycystic ovary syndrome, infertility, premature birth, preeclampsia, placental insufficiency has been analyzed. Absence of clinically significant biochemical markers of prediction of these diseases has been proved. Search for clinically significant metabolites as markers of the humans' metabolism will allow identify the disease at the stage of prognosis and increase the treatment effectiveness. Use of metabolomics principles in obstetrics and gynecology is a perspective way for scientific research.

Key words: metabolomics, metabolomic profile, endometriosis, polycystic ovary syndrome, preeclampsia.

HEALTHCARE. 2019; 11: 68—73.

METABOLOMICS: CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTIC OUTLOOKS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

M. V. Kazhyna, E. P. Ganchar

Метаболомика — новая комбинированная область современной медицины, основой которой является анализ многовекторных клинико-лабораторных параметров, позволяющий систематизировать данные сложно функционирующего биологического объекта. Она формирует принципиально новую стратегию медицины, основанную на доклиническом определении биоиндикаторов скрытой патологии задолго до реального проявления признаков болезни. Именно такой подход и делает современную медицину предиктивной, превентивной и персонифицированной [1—3]. Доклиническое выявление заболевания на этапе прогнозирования и последующих превентивных мероприятий способно реально стабилизировать показатели заболеваемости и снизить инвалидность трудоспособного населения, существенно сократив традиционно высокие расходы на лечение [4, 5]. Данная стратегия современной медицины реализуется благодаря использованию таких научных направлений, как геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика.

Самой первой в 1990-х гг. возникла геномика — наука, которая изучает гены и их взаимодействие друг с другом в норме и при патологии. 14 апреля 2003 г. международный консорциум ученых объявил

о завершении работ по расшифровке генома человека. Наступила так называемая постгеномная эра, основная задача которой состоит в выяснении того, как эта генетическая информация реализуется на других уровнях организации биологического объекта, а именно: транскриптомном, протеомном и метаболомном, и проявляется в фенотипе человека и его заболеваниях [6].

Транскриптомика изучает образование первичных транскриптов, процессы сплайсинга, определяет количество каждой индивидуальной мРНК. К задаче транскриптомики относится изучение не зависящих от геномных сигналов факторов, влияющих на формирование структуры и динамику транскриптома (совокупность транскриптов всех генов, экспрессирующихся в какой-либо клетке на любой стадии ее развития) [6].

Протеомика — наука, изучающая белковый состав биологических объектов, а также модификации и структурно-функциональные свойства белковых молекул. Протеомный анализ направлен на одновременное изучение многих индивидуальных белков, совокупность которых составляет определенную систему, что характеризует исследуемый объект в целом. Предметом изучения протеомики являются

синтез, модификация и деградация белков исследуемого объекта [6].

Метаболомика является последней из основных наук и логическим завершением в системном исследовании биологических объектов. Она изучает конечные и промежуточные продукты обмена веществ в биологической системе, будь то клетка, орган или организм в целом. Метаболический профиль (МП), или метаболом, представляет собой совокупность всех низкомолекулярных метаболитов биологического образца, являясь уникальным «отпечатком пальцев», специфичным для процессов, протекающих в живых клетках [7—9]. Целью метабомики является изучение ответной реакции организма на какое-либо патологическое воздействие, например болезнь, воздействие лекарственных препаратов и/или окружающей среды. В результате любого воздействия на организм происходят множественные изменения концентраций различных метаболитов с целью поддержания гомеостаза. Внутриклеточные метаболиты находятся в динамическом равновесии с метаболитами биологических жидкостей, омывающих клетки. Таким образом, любой клеточный ответ будет отражен в изменяющемся составе биологических жидкостей организма, таких как кровь, моча, семенная, фолликулярная или церебральная жидкость. Анализируя МП, можно получить информацию, отражающую как физиологическое, так и патологическое состояние организма [9].

Идея применения МП в диагностике заболеваний была выдвинута L. Pauling и соавт. еще в 1971 г. Они предложили выполнять анализ выдыхаемого пациентами воздуха методом газовой хроматографии с целью выявления метаболических изменений при определенных заболеваниях и выявили более 200 различных летучих органических соединений [10]. В 2007 г. канадские ученые из университета провинции Альберта завершили первую версию человеческого метаболома — Human Metabolome Project (начат в 2004 г.), представляющую собой полный комплекс всех химических соединений, содержащихся в организме. Первоначально были каталогизированы 2500 метаболитов, 1200 лекарственных средств и 3500 компонентов пищевых продуктов, которые могут содержаться в человеческом организме [11]. Была создана компьютерная база данных, в которой представлены все биохимические реакции, происходящие в организме человека [11].

Метаболомика опирается на аналитические технологические платформы лабораторной медицины [12, 13], такие как хроматография, микробиочипы, ядерный магнитный резонанс (ЯМР) [14, 15], которые дают возможность получить полный набор метаболитов, характеризующих данный фенотип, изменения при патологии или приеме лекарственных средств [16]. Анализ метаболома можно проводить в различных биологических жидкостях, неинвазивным или малоинвазивными методами (моча, слюна, кровь), методами хроматографии и спектрометрии. Поскольку исследование МП является крайне перспективным

и многообещающим, его используют в различных областях медицины: фармакологии, токсикологии, педиатрии, онкологии и гастроэнтерологии [17—21].

Исследования МП в акушерстве и гинекологии идут в разных направлениях: поиск диагностических биомаркеров эндометриоза предикторов преждевременных родов, изучение особенностей метаболома при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодии, преэклампсии, плацентарной недостаточности.

Одной из серьезных нерешенных проблем современной гинекологии является эндометриоз. Его актуальность обусловлена поздней диагностикой заболевания, так как, за исключением хронической тазовой боли, отсутствуют доказательные неинвазивные инструментальные и лабораторные диагностические маркеры заболевания. В настоящее время единственным, хотя и дискуссионным, методом ранней доклинической неинвазивной диагностики эндометриоза является определение в периферической крови уровня СА-125 [22]. Механизм повышения этого гликопротеина до конца не изучен. Предполагается, что эндометриоидные гетеротопии содержат большее, по сравнению с эндометрием, количество СА-125, а сопутствующая эндометриозу локальная воспалительная реакция приводит к повышенному поступлению этого маркера в кровь. Анализ литературы показывает, что концентрация СА-125 преимущественно повышается в крови у женщин на поздних стадиях заболевания, на ранних стадиях уровень СА-125 часто остается в пределах нормальных значений [23]. Чувствительность метода определения СА-125 для эндометриоза составляет не более 70%, что в целом ограничивает его клиническое использование для диагностики этого заболевания [24]. Большое число исследований посвящено выявлению сывороточных биомаркеров эндометриоза, включая лептин, ряд хемоаттрактантов, таких как MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1), RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации) и MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов), оказавшихся бесполезными в качестве диагностических предикторов вследствие низкой чувствительности и/или специфичности [24].

Исследование широкой панели метаболитов в плазме крови пациентов с эндометриозом провели K. Vouk и соавт. [25]. В целевую панель метаболитов были включены более 140 веществ: глицерофосфолипиды, сфинголипиды и ацилкарнитины, анализируемые количественно методом ESI-MS/MS (тандемная масс-спектрометрия). В результате исследования обнаружено, что уровень 8 липидных метаболитов в образцах сыворотки крови пациентов с эндометриозом значительно повышен по сравнению с группой контроля. Предложенная математическая модель, учитывающая концентрацию в крови гидроксисфингомиелина, а также соотношение между фосфатидилхолином и эфиром фосфолипида, с учетом возраста и индекса массы тела, позволила с чувствительностью 90,0%

и специфичностью 84,3% дифференцировать пациентов с эндометриозом от здоровых добровольцев.

М. Dutta и соавт. обнаружили с помощью метода ЯМР повышение в сыворотке крови валина, лейцина, треонина, 2-оксибутирата, лизина, 3-оксибутирата, аланина, лактата, глицерофосфатидилхолина, янтарной кислоты и более низкие значения изолейцина, аргинина, глюкозы у пациентов с эндометриозом [26]. Предложенная авторами модель отличается высоким уровнем диагностической значимости (чувствительность — 80%, специфичность — 90%).

Группой ученых проведен многомерный анализ 28 биомаркеров [27]. Авторы изучали биомаркеры в плазме крови у женщин с хирургически подтвержденным диагнозом эндометриоза и без такового (контрольная группа). В результате исследователям удалось разработать две модели, каждая из которых включала 4 биомаркера: I — аннексин V, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, СА-125 и гликоделин; II — аннексин V, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, СА-125 и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы. Данные модели характеризовались высокой чувствительностью (81—90%) и специфичностью (63—81%) для диагностики даже малых форм эндометриоза, не подтверждаемых при УЗИ. Согласно результатам этого исследования воспалительные цитокины не продемонстрировали диагностической значимости.

А. В. Борисова с коллегами обнаружили повышенные уровни фосфатидилхолина, фосфоэтаноламина, сфингомиелина, диглицерида и триглицеридов в плазме женщин, страдающих эндометриозом, по сравнению со здоровыми женщинами [28].

Несмотря на многочисленные исследования, ни одна панель биомаркеров не утверждена в качестве надежного неинвазивного метода диагностики эндометриоза. Исследования в этом направлении продолжаются, так как безусловно перспективным является вектор изучения метаболомных биомаркеров эндометриоза, направленный на усовершенствование диагностики и оптимизацию лечебных мероприятий.

Актуальной проблемой гинекологической эндокринологии являются и пациенты с СПКЯ. В 2012 г. W. Atimo и соавт. опубликовали результаты изучения МП у пациентов с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами. Было выявлено снижение концентрации в плазме крови цитруллина, аргинина, орнитина, лизина, пролина, ацетона, цитрата и гистидина [29]. Кроме того, Y. Zhao и соавт. выявили связанные с фенотипом различия в МП плазмы у женщин, страдающих СПКЯ. У всех женщин с СПКЯ, независимо от фенотипа, выявлены нарушения липидного и аминокислотного обмена: повышение уровня ЛПНП и ЛПОНП, валина, триптофана, лактата и недифференцированного полисахарида. В то же время содержание фосфотидилхолина, глицина, пролина было снижено.

При изучении МП пациентов с СПКЯ была определена тесная корреляционная связь между наличием инсулинорезистентности и концентрацией валина, глицина, треонина, серина. Овуляторная дисфункция

коррелировала с повышенной продукцией серина, треонина, фенилаланина, тирозина, орнитина [30]. В 2018 г. опубликованы результаты исследования метаболомики стероидов мочи у женщин с различными фенотипами СПКЯ по данным газовой хромато-масс-спектрометрии. Приведен анализ метаболизма андрогенов, глюкокортикоидов и прогестинов, полученных методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Выявлено увеличение экскреции с мочой андростерона, α -тетрагидрометаболизмов кортизона и кортикостерона у женщин с СПКЯ, а у здоровых женщин — увеличение экскреции с мочой дегидроэпиандростерона и его метаболитов [31].

Был проведен сравнительный анализ МП пациентов с метаболическим синдромом (МС), имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла и женщин с МС, с реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом. Показано достоверное увеличение уровня 22 свободных аминокислот и их производных в плазме крови у женщин с МС, имеющих нарушения генеративной функции. На основании показателей МП создана математическая модель, включающая такие показатели, как треонин, глицин, аспарат, орнитин, лизин, валин, аспарагин, триглицериды, позволяющая прогнозировать эндокринное бесплодие у пациентов с МС с высокой степенью достоверности (95%) и диагностической эффективности (точность предложенного метода составляет 94,67%) [32]. Данные исследования показывают, что пациенты с СПКЯ имеют особенности МП, изучение которого поможет в диагностике и лечении данного заболевания.

В настоящее время для Республики Беларусь особенно актуальна проблема бесплодия. По данным статистики, около 15—18% пар страдают нарушением фертильности. Этот факт является мотивационным триггером развития вспомогательных репродуктивных технологий. Важной проблемой в репродуктологии остается отбор качественных ооцитов. Исследования в этом направлении начинались с определения МП клеток эмбриона. Выявлено, что существует прямая корреляция между концентрациями отдельных метаболитов и жизнеспособностью растущих эмбрионов. В частности, были продемонстрированы изменения в метаболизме пирувата, глюкозы и некоторых аминокислот в зависимости от выживаемости эмбриона. В 2001 г. D. Gardner и соавт. обнаружили, что потребление пирувата значительно выше у тех эмбрионов, которые в дальнейшем благополучно развиваются. Кроме того, отмечался более высокий уровень потребления глюкозы у хорошо развивающихся эмбрионов, который коррелировал с их морфологической оценкой [33]. Впоследствии стали исследовать метаболом фолликулярной жидкости, окружающей аспирированные ооциты, а также культуральной среды, на которой развивается эмбрион («экзометабомика», или «секретомика»).

Результаты этих немногочисленных исследований противоречивы, что, вероятно, связано с применением

различных методов изучения и методик статистической обработки. К. А. Preis и соавт. исследовали метаболиты культуральной среды, в которую были помещены мышинные ооциты. Было выявлено, что ооциты, которые впоследствии были успешно оплодотворены, поглощали большее количество глюкозы и выделяли большее количество лактата, нежели те, попытка оплодотворения которых оказалась неудачной [34]. В работах E. Selі доказана взаимосвязь между высокой концентрацией глутамата в культуральной среде и частотой наступления беременности. Чувствительность и специфичность данного метода составили 88,2% [35]. M. Wallace и соавт. исследовали фолликулярную жидкость женщин, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Были выявлены различия в концентрациях глюкозы, лактата, холина и липопротеинов у забеременевших женщин по сравнению с неудачным протоколом вспомогательных репродуктивных технологий [36]. В 2013 г. O. Gogman и соавт. с помощью ЯМР-спектроскопии изучали МП фолликулярной жидкости пациенток, находящихся в цикле ЭКО. Анализ спектра жирных кислот показал, что концентрация девяти из них значительно отличается в фолликулярной жидкости пациентов, ооциты которых дали здоровый эмбрион по сравнению с теми, где развитие эмбриона остановилось. В группе образцов, в которых развитие эмбриона не прогрессировало, наблюдались повышенные концентрации насыщенных и сниженные уровни полиненасыщенных жирных кислот [37].

Предпринимаются попытки использования метаболомики для оценки факторов риска и разработки методов прогнозирования преждевременных родов [38]. Когортное исследование «случай — контроль» было выполнено с использованием цервикагинальных смывов (вагинальный лаваж в 20—24 и 24—28 нед беременности) и проведением сравнительного анализа метаболомов женщин со спонтанными преждевременными родами и пациентками, родившими в срок. Было идентифицировано 313 биохимических компонентов, выявлены статистически значимые различия в концентрации 82 параметров, что обосновывает научное направление дальнейшего изучения локальных биомаркеров — индукторов преждевременных родов [38, 39].

Продолжается поиск биомаркеров такого грозного осложнения, как преэклампсия. Наиболее часто используемые биомаркеры преэклампсии (индекс пульсации маточной артерии, связанный с беременностью белок плазмы А (РАРР-А), адипонектин, гормон хорионического гонадотропина человека, ингибин А), несмотря на их высокую чувствительность и специфичность, не нашли широкого применения в акушерской практике [40]. Конечной целью изучения биомаркеров преэклампсии является пополнение знаний о патофизиологии данного состояния для определения новых терапевтических возможностей и, соответственно, улучшения состояния

здоровья матери и плода. Важно, чтобы в распоряжении врача было несколько биомаркеров, способных помочь в принятии решения о безопасности прерывания беременности при раннем начале развития преэклампсии с целью минимизации осложнений, связанных с недоношенностью [41]. В настоящее время такого теста не существует. В литературе представлена работа о наличии аминокислотного дисбаланса у женщин с преэклампсией. Показано достоверное снижение общего содержания незаменимых аминокислот, а также суммарного количества всех аминокислот в плазме крови женщин с преэклампсией. Это свидетельствует о снижении активности основных метаболических потоков, регулирующих биосинтез белка и высокоактивных биологических веществ, контролирующих репродуктивный процесс [42].

L. J. Sun и соавт. в 2018 г. опубликовали результаты сравнительного анализа МП у женщин с преэклампсией. Было доказано, что у пациентов с преэклампсией содержание триглицеридов в плазме крови, ЛПНП и мочевой кислоты значительно выше по сравнению с женщинами контрольной группы, а концентрация кальция — достоверно ниже [43]. M. Portelli и соавт. опубликовали данные о значимости белков и продуктов их метилирования в диагностике преэклампсии [44]. В настоящее время, несмотря на сотни изученных маркеров, ни один из них не соответствует определению ВОЗ по отбору биомаркеров, которые либо прогнозируют, либо диагностируют преэклампсию.

Дальнейшие исследования особенностей метаболомики у беременных женщин позволят разработать технологию изучения состава метаболитов в амниотической жидкости с ранних сроков беременности неинвазивными методами с целью создания базы данных для диагностики состояния зародышевых и экстраэмбриональных структур, прогнозирования плацентарной недостаточности, преэклампсии и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Таким образом, метаболомика, безусловно, перспективное направление клинической медицины. Понимание взаимосвязей биохимических процессов в организме поможет клиницисту любой специальности выстроить метаболомическую карту пациента, позволяющую таргетно и более эффективно контролировать морбидность. Метаболомный анализ выявляет набор ассоциированных с заболеванием метаболитов, так что становится очевидным, что для повышения точности диагностики необходимо использовать совокупность метаболитов-биомаркеров, позволяющих аккумулировать их диагностический потенциал. Практически каждое метаболомное исследование крови, направленное на диагностику заболеваний, является успешным. Точность диагностики при этом достигает 90—95%. Метаболомика, как новое направление современной медицины, требует от врача системно-аналитического подхода к пациенту.

Контактная информация:

Кажина Мария Владимировна — д. м. н., профессор.
Директор ООО «Клиника женского здоровья».

Ул. Буденного, 48, 230023, г. Гродно.

E-mail: med_clinic@mail.ru.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. В. К., Е. П. Г.

Сбор и обработка материала: М. В. К., Е. П. Г.

Написание текста: М. В. К., Е. П. Г.

Редактирование: М. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бодрова Т. А., Костюшев Д. С., Антонова Е. Н. и др. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего. *Вестник Российской академии наук.* 2013; 68(1): 58—64. [Bodrova T. A., Kostyushev D. S., Antonova E. N. *et al.* Introduction to predictive-preventive medicine: experience of the past and realities of tomorrow. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk.* 2013; 68(1): 58—64. (in Russian)]
2. Сучков С. В., Абэ Х., Антонова Е. Н. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017; 62(3): 7—14. [Suchkov S. V., Abe Kh., Antonova E. N. Personalized medicine as an updated model of the national health system. Part 1. Strategic aspects of the infrastructure. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2017; 62(3): 7—14. (in Russian)]
3. Кац Я. А. Периоды и фазы болезни в свете предиктивно-превентивной медицины. Значение и принципы интегративной диагностики. *Клиническая медицина.* 2013; 6: 75—7. [Kats Ya. A. Periods and phases of the disease in the light of predictive-preventive medicine. Value and principles of integrative diagnosis. *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 6: 75—7. (in Russian)]
4. Bu Q., Huang Y., Yan G. *et al.* Metabolomics: a revolution for novel cancer marker identification. *Comb. Chem. High. Thorough. Screen.* 2012; 15(3): 266—75.
5. Moons K. G., Kengne A. P., Woodward M. *et al.* Risk prediction models: I. Development, internal validation and assessing the incremental value of a new (bio) marker. *Heart.* 2012; 98(9): 683—90.
6. Арчаков А. И. Биоинформатика, геномика и протеомика — науки о жизни XXI столетия. *Вопросы медицинской химии.* 2000; 46(1): 4—7. [Archakov A. I. Bioinformatics, genomics and proteomics are the sciences about the life of the XXI century. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 2000; 46(1): 4—7. (in Russian)]
7. Patti G. J., Yanes O., Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omictriology. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2012; 13(4): 263—9.
8. Daviss B. Growing pains for metabolomics. *Scientist.* 2005; 19(8): 25—8.
9. Nordstrom A., Lewensohn R. Metabolomics: moving to the clinic. *J. Neuroimmune Pharm.* 2010; 5(1): 4—17.
10. Pauling L., Robinson A. B., Teranishi R., Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gasliquid partition chromatography. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1971; 68: 2374—6.
11. Wishart D. S., Tzur D., Knox C. *et al.* HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35: D521—6.
12. Dettmer K., Aronov P., Bruce D. Mass spectrometry-based metabolomics. *Mass Spectrom. Rev.* 2007; 26(1): 51—78.
13. Zhang A., Sun H., Wang P. *et al.* Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics. *Proteomics.* 2012; 75(4): 1079—88.
14. Fiehn O. Metabolomics by gas chromatography-mass spectrometry: the combination of targeted and untargeted profiling. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2016; 114: 30.4.1—32.
15. Sikanen T. M. Microchip technology in metabolomics. In: *Chromatographic Meth. Metabolomics.* 2013; 138—82.
16. Zhang A., Sun H., Wang P. *et al.* Modern analytical techniques in metabolomics analysis. *Analyst.* 2012; 137(2): 293—300.
17. Sreekumar A., Poisson L. M., Rajendiran T. M. *et al.* Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine and prostate cancer progression. *Nature.* 2009; 457(7231): 910—4.
18. Carraro S., Giordano G., Reniero F. *et al.* Metabolomics a new frontier for research in pediatrics. *J. Pediatr.* 2009; 154(5): 638—44.
19. Catchpole G., Platzer A., Weikert C. *et al.* Metabolic profiling reveals key metabolic features of renal cell carcinoma. *J. Cell. Mol. Med.* 2011; 15(1): 109—18.
20. Denkert C., Budczies J., Weichert W. *et al.* Metabolite profiling of human colon carcinoma — deregulation of TCA cycle and amino acid turnover. *Mol. Cancer.* 2008; 7: 72.
21. Jordan K. W., Nordenstam J., Lauwers G. Y. *et al.* Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis. Colon & Rectum.* 2009; 52(3): 520—5.
22. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Аполухина И. А. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации по ведению больных. Москва; 2013. 62 с. [Adamyan L. V., Andreeva E. N., Apolikhina I. A. Endometriosis: Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation: Clinical guidelines for managing patients. Moscow; 2013. 62 s. (in Russian)]
23. Riazi H., Tehranian N., Ziaei S. *et al.* Clinical diagnosis of pelvic endometriosis: a scoping review. *BMC Women's Health.* 2015; 15: 39.
24. May K. E., Conduit-Hulbert S. A., Villar J. *et al.* Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16(6): 651—74.
25. Vouk K., Hevir N., Ribic-Pucelej M. *et al.* Discovery of phosphatidylcholines and sphingomyelins as biomarkers for ovarian endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012; 27(10): 2955—65.
26. Dutta M., Joshi M., Srivastava S. *et al.* A metabolomics approach as a means for identification of potential biomarkers for early diagnosis of endometriosis. *Mol. BioSyst.* 2012; 8(12): 3281—7.
27. Vodolazkaia A., El-Aalamat Y., Popovic D. *et al.* Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012; 27(9): 2698—711.
28. Борисова А. В., Стародубцева Н. Л., Козаченко А. В. и др. Исследование очагов эндометриоза различной локализации методом прямой масс-спектрометрии. *Акушерство и гинекология.* 2016; 9: 101—8. [Borisova A. V., Starodubtseva N. L., Kozachenko A. V. *et al.* Study of endometriosis foci of different localization by direct mass spectrometry. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 9: 101—8. (in Russian)]

29. Atiomo W., Daykin C. A. *Metabolomic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study.* *Mol. Hum. Reprod.* 2012; 18(11): 546—53.
30. Zhao Y., Fu L., Li R. et al. *Metabolic profiles characterizing different phenotypes of polycystic ovary syndrome: plasma metabolomics analysis.* *BMC Med.* 2012; 10: 153.
31. Матюшенко М. В., Ворохобина Н. В., Великанова Л. И., Ковалева Ю. В. *Метабомика стероидов мочи у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников по данным газовой хромато-масс-спектрометрии.* *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018; 67(3): 30—7. [Matyushenko M. V., Vorokhobina N. V., Velikanova L. I., Kovaleva Yu. V. *Metabolomics of urine steroids in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome according to gas chromatography-mass spectrometry.* *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2018; 67 (3): 30—7. (in Russian)]
32. Ганчар Е. П. *Метабомика в предикции эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом.* *Вестник Витебского гос. мед. ун-та.* 2015; 14(4): 40—9. [Ganchar E. P. *Metabolomics in the prediction of endocrine infertility in women with metabolic syndrome.* *Vestnik Vitebskogo gos. med. un-ta.* 2015; 14(4): 40—9. (in Russian)]
33. Gardner D. K., Sakkas D. *Assessment of embryo viability: the ability to select a single embryo for transfer—a review.* *Placenta.* 2003; 24: 512.
34. Preis K. A., Seidel G. Jr., Gardner D. K. *Metabolic markers of developmental competence for in vitro-matured mouse oocytes.* *Reproduction.* 2005; 130(4): 475—83.
35. Seli E., Botros L., Sakkas D., Burns D. H. *Noninvasive metabolomic profiling of embryo culture media using proton nuclear magnetic resonance correlates with reproductive potential of embryos in women undergoing in vitro fertilization.* *Fertil. Steril.* 2008; 90(6): 2183—9.
36. Wallace M., Cottell E., Gibney M. J. et al. *An investigation into the relationship between the metabolic profile of follicular fluid, oocyte developmental potential and implantation outcome.* *Fertil. Steril.* 2012; 97(5): 1078—84.
37. O’Gorman A., Wallace M., Cottell E. et al. *Metabolic profiling of human follicular fluid identifies potential biomarkers of oocyte developmental competence.* *Reproduction.* 2013; 146(4): 389—95.
38. Gharthey J., Bastek Jamie A., Brown A. et al. *Women with preterm birth have a distinct cervicovaginal metabolome.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212(6): 776.e1—12.
39. Апресян С. В. *Гестационные осложнения и пути их профилактики у женщин с экстрагенитальными заболеваниями: Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук.* Москва; 2012. 50 с. [Apresyan S. V. *Gestational complications and ways of their prevention in women with extragenital diseases: diss. Moscow; 2012. 50 s. (in Russian)]*
40. Abdi F., Aghaie Z., Rahnamaie F. S. *A Systematic review of first trimester biochemical and molecular predictive tests for preeclampsia.* *Curr. Hypertens Rev.* 2018; 14(1): 21—8.
41. Cnossen J. S., Ter R. G., Mol B. W. et al. *Are tests for predicting preeclampsia good enough to make screening viable? A review of research and critical appraisal.* *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009; 88(7): 758—65.
42. Гутикова Л. В. *Содержание аминокислот в плазме крови у женщин с гестозом до родов и после них.* *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012; 6: 10—3. [Gutikova L. V. *The content of amino acids in blood plasma in women with preeclampsia before and after childbirth.* *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2012; 6: 10—3. (in Russian)]
43. Sun L. J., Xu G. F., Lv M. et al. *Predictive value of maternal serum biomarkers for preeclampsia and birth weight: a case-control study in Chinese pregnant women.* *Women’s Health (Larchmt).* 2018; 27(12): 1519—24.
44. Portelli M., Baron B. J. *Clinical presentation of preeclampsia and the diagnostic value of proteins and their methylation products as biomarkers in pregnant women with preeclampsia and their newborns.* *Pregnancy.* 2018; 2018: 2632—7.

Поступила 21.08.2019.

Принята к печати 29.10.2019.



ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

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.

1206. Waste in the US Health Care System: Estimated Costs and Potential for Savings. W.H.Shrank, T.L.Rogstad, N.Parekh. JAMA 2019; 322(15):1501—09. **Финансовые потери в системе здравоохранения США: затраты и возможность экономии.** США тратят на здравоохранение больше, чем любая другая страна (18% от ВВП), более 10000 долларов на человека в год. Потери при этом составляют 30%. Причинами являются: дефекты при оказании медицинской помощи (102,4—165,7 млрд долларов), ошибки при координации медицинской помощи (27,2—78,2 млрд долларов), чрезмерное и низкокачественное лечение (75,7—101,2 млрд долларов), ошибки при формировании цен на медицинские услуги и лекарства (230,7—240,5 млрд долларов), мошенничество и злоупотребления (58,5—83,9 млрд долларов), административный бюрократизм (265,6 млрд долларов). Общие ежегодные потери составляют от 760 до 935 млрд долларов. Предложены мероприятия по минимизации потерь (за исключением административного бюрократизма), что обеспечит снижение финансового ущерба на 25%.



1207. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Руководство Европейской ассоциации кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии. S.V.Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini et al. Eur Heart J., 2019; 00: 1—61. В клинических рекомендациях представлены методы лечения пациентов с учетом индивидуальных особенностей при угрозе развития и свершившейся тромбоэмболии легочной артерии.



1208. Finding the Right Words to Stop Cancer Screening in Older Adults. R.Voelker. JAMA. 2019; 322(14): 1339—40. **Как разговаривать с пожилыми людьми при нецелесообразности скрининга рака.** Скрининг рака у пожилых пациентов при «предполагаемой продолжительности жизни менее 10 лет» нецелесообразен. Разговор о прекращении скрининга рака должен включать обсуждение преимуществ и возможных осложнений, возникающих при скрининге. После этого пациенты сами должны принять решение, нужно ли проводить скрининговый тест. Возможность сосредоточить внимание на проблемах здоровья, более актуальных для пожилых людей в настоящий момент, позволит врачам обсудить отказ от скрининга. Например, убедить пожилую женщину, что предотвращение ее частых падений является приоритетом перед маммографией. При этом, отказываясь от скрининга, пациенты не должны чувствовать уменьшения внимания к себе.



1209. Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment. M.Koch, A.L. Fitzpatrick, S.R. Rapp et al. JAMA. 2019; 2(9): 1910—19. **Потребление алкоголя и риск развития слабоумия у пожилых людей.** В настоящее время в мире 50 млн человек страдают деменцией, предполагается, что к 2030 г. их будет 82 млн. Потребление небольшого количества алкоголя (от 1 до 14 доз в неделю) сопровождается уменьшением риска деменции по сравнению с более редким употреблением большего количества алкоголя у пациентов в возрасте старше 72 лет. В США одна стандартная доза алкоголя содержит 17,7 мл этилового спирта, что соответствует 350 мл 5%-го пива, 150 мл 12%-го вина или 44 мл 40%-го напитка.



1210. Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a clinical practice guideline. L.M. Helsingen, P.O.Vandvik, H.C. Jodal. BMJ. 2019; 367: 15515. **Клинические рекомендации по скринингу колоректального рака с использованием иммунохимического исследования кала, сигмоскопии или колоноскопии.** Для пациентов в возрасте 50—79 лет при отсутствии онкологического анамнеза необходимо оценить риск развития колоректального рака в предстоящие 15 лет с применением калькулятора Qcancer. При вероятности развития рака менее 3% проведение скрининга не рекомендуется, при вероятности более 3% рекомендуется скрининг с применением одного из методов: фекальный иммунохимический тест ежегодно, сигмоскопия либо колоноскопия один раз в 5 лет. Не отдается предпочтения какому-либо из скрининговых методов.



1211. Global, regional, and national burden of suicide mortality 1990 to 2016: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. M.Naghavi. BMJ. 2019; 384: 194. **Анализ глобальных, региональных и национальных статистических данных о смертности от самоубийств с 1990 по 2016 год.** Самоубийство является критической проблемой общественного здравоохранения: в 2016 г. погибло 817 000 человек. Самоубийство находится в числе 10 ведущих причин смертности в Восточной, Центральной и Западной Европе, Центральной Азии, Северной Америке. Изучена смертность от самоубийств в 195 странах с учетом возраста, пола и социально-демографических показателей (фертильность, доход и образование). Смертность у мужчин была выше во всех регионах, странах и возрастных группах, за исключением лиц в возрасте от 15 до 19 лет, среди которых преобладали женщины, особенно с низкими социальными уровнями жизни. В 28 из 194 государств-членов ВОЗ разработана национальная стратегия предотвращения самоубийств.



1212. Imaging Findings of Vaping Associated Lung Injury. T.S. Henry, J.P.Kanne, W.S.J. Kligerman. N. Engl. J. Med. 2019; 381:1486—87. **Рентгенологическая визуализация повреждений легких при вейпинге (курение электронных сигарет).** Острые и подострые респираторные симптомы (кашель, одышка, боль в грудной клетке) при вейпинге являются показанием к проведению рентгенологических методов обследования. Рентгенологические изменения, вызванные вейпингом, включают гиперсенситивный интерстициальный пневмонит, диффузные альвеолярные геморрагии, острую зоинофильную пневмонию, липоидную пневмонию, гигантоклеточную интерстициальную пневмонию. Представлены рентгенологические данные повреждений легких с подробным их описанием.



Ознакомьтесь с предыдущими материалами данной рубрики
можно на сайте www.zdrav.by в разделе «Дайджест медицинской литературы».

Подготовил Ю. Г. Дегтярев



ВАЛЕРИЙ ПЕТРОВИЧ ФИЛОНОВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

7 ноября 2019 г. исполняется 70 лет Валерию Петровичу Филонову — организатору здравоохранения, врачу, ученому, педагогу, чей вклад в развитие здравоохранения нашей страны трудно переоценить.

Вся профессиональная деятельность В. П. Филонова до настоящего времени неразрывно связана с профилактическим здравоохранением, научными исследованиями, педагогической работой и подготовкой научных кадров и специалистов для санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь.

Родился Валерий Петрович Филонов в дер. Киевец Крупского района Минской области. В 1973 г. окончил санитарно-гигиенический факультет Минского государственного медицинского института по специальности «Санитария».

Профессиональный путь В. П. Филонова очень богат. С 1973 г. он работал санитарным врачом по общей гигиене на Лепельской районной санитарно-эпидемиологической станции Витебской области, а затем Главным государственным санитарным врачом этого района. В мае 1977 г. был назначен заведующим санитарно-гигиеническим отделом Центральной санитарно-эпидемиологической станции г. Минска, а затем Главным государственным санитарным врачом Центрального района г. Минска.

В сентябре 1986 г. Валерий Петрович назначен главным врачом Республиканской санитарно-эпидемиологической станции — заместителем Главного государственного санитарного врача Белорусской ССР. В 1987 г. переведен заместителем начальника Третьего Главного управления при Министерстве здравоохранения СССР — заместителем Главного государственного врача СССР. В октябре 1989 г. по решению Правительства Белорусской ССР В. П. Филонов переведен заместителем Министра здравоохранения — Главным государственным санитарным врачом Белорусской ССР.

По инициативе и при непосредственном участии Валерия Петровича началась кропотливая работа по подготовке Закона Республики Беларусь «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», который был принят в 1993 г. С



этого времени началась новая веха в развитии санитарно-эпидемиологической службы нашей страны.

В 2002—2005 гг. В. П. Филонов возглавлял Республиканский научно-практический центр гигиены.

Компетентность, организованность и высокая работоспособность позволили Валерию Петровичу в 1985 г. обобщить результаты собственных научных исследований и защитить диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 1995 г. — на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Накопленными знаниями и богатым практическим опытом В. П. Филонов с радостью делится со студентами, преподавая в различное время на кафедрах Белорусского государственного медицинского университета. Долгие годы Валерий Петрович работал на кафедре общественного здоровья и здравоохранения (1985—1996), прошел на ней путь от ассистента до доцента (ученое звание доцента было присвоено в 1986 г.). Далее он связал свою педагогическую деятельность с кафедрой гигиены труда, на которой работал до 1997 года, когда ему за педагогические и научные заслуги было присвоено ученое звание профессора.

С 2005 по 2008 г. в должности профессора преподавал общую гигиену; с 2016 г. и по настоящее время Валерий Петрович — профессор кафедры гигиены труда.

За многолетний добросовестный труд, высочайший профессионализм, значимый вклад в развитие здравоохранения и медицинской науки профессору Валерию Петровичу Филонову объявлена благодарность Президента Республики Беларусь А. Г. Лукашенко. Он награжден Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь, почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, серебряной медалью Макса фон Петтенкофера, значком «Отличник здравоохранения», памятным знаком Белорусского профсоюза работников здравоохранения «Лучший наставник», Почетной грамотой Белорусского государственного медицинского университета.

Профессор В. П. Филонов является автором и соавтором более 340 научных работ, в том числе 8 монографий, 4 учебно-методических рекомендаций, 11 методических указаний, 8 инструкций и более 30 технических нормативных правовых актов по гигиене для осуществления государственного санитарного надзора в Республике Беларусь. Под его руководством защищены 3 диссертационные работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Валерий Петрович Филонов — высококвалифицированный специалист, педагог, ученый, трудовая деятельность которого способствовала развитию и совершенствованию профилактического здравоохранения и подготовке специалистов для санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь. Его многолетний труд, блестящая карьера служат молодым современникам примером трудолюбия, профессионализма и преданности своему делу.

Профессорско-преподавательский коллектив и сотрудники Белорусского государственного медицинского университета поздравляют глубокоуважаемого Валерия Петровича с замечательной юбилейной датой, желают крепкого здоровья, творческого долголетия и вдохновения, неиссякаемого интереса к жизни и душевного спокойствия.



ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА ВОЙТОВИЧ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

25 октября 2019 г. исполнилось 70 лет известному педиатру, заведующему 2-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета доктору медицинских наук, профессору Татьяне Николаевне Войтович.

Татьяна Николаевна прошла славный путь от врача-педиатра до профессора, заведующего кафедрой. После окончания в 1972 г. педиатрического факультета Минского государственного медицинского института (МГМИ) на протяжении четырех лет работала врачом-педиатром во 2-й детской клинической больнице г. Минска. Интерес к научно-исследовательской деятельности привел ее в аспирантуру. Работая под руководством выдающегося педиатра нашей республики профессора И. Н. Усова, в 1981 г. Татьяна Николаевна успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Пневмонии с затяжным течением у детей».

В 1977 г. Татьяна Николаевна стала ассистентом кафедры факультетской педиатрии МГМИ, далее плодотворно работала на кафедре пропедевтики детских болезней, активно продолжая научно-исследовательскую работу.

В 1991 г. Татьяна Николаевна возглавила курс поликлинической педиатрии, а в 1992 г. была избрана доцентом. В этом же году в НИИ педиатрии СССР (г. Москва) блестяще защитила докторскую диссертацию на тему «Этиологические и патогенетические аспекты течения и развития повторных респираторных заболеваний у детей». В 1994 г. Т. Н. Войтович избрали на должность заведующего 2-й кафедрой детских болезней и до настоящего времени она является ее бессменным руководителем.

Обладая потрясающим талантом педагога, Татьяна Николаевна всегда щедро делится своими знаниями, богатым практическим опытом со студентами и практикующими врачами. Ее лекции и семинарские занятия отмечаются глубоким научным содержанием и практической направленностью, высоким методологическим уровнем и логичностью изложения материала, богатым литературным языком, эмоциональностью и доступностью, что вызывает неподдельный интерес и восторг у студентов и коллег.

Более 10 лет профессор Т. Н. Войтович являлась главным внештатным детским пульмонологом Министерства здравоохранения Республики Беларусь и ру-



ководителем детского Республиканского центра пульмонологии. При ее содействии был открыт Республиканский центр мукковисцидоза. Благодаря титаническим усилиям Татьяны Николаевны и огромной работе, проведенной в регионах с областными специалистами, были получены значимые результаты в организации и оказании медицинской помощи пациентам с хронической бронхолегочной патологией. При активном участии профессора Т. Н. Войтович разработаны первые протоколы по ведению пациентов с болезнями органов дыхания, внедрены в практическое здравоохранение новые методы диагностики, лечения и реабилитации детей с этой патологией. Татьяна Николаевна — инициатор изучения роли атипичных возбудителей в развитии респираторных заболеваний. При ее содействии изменились подходы к диспансеризации и реабилитации часто и длительно болеющих детей.

Татьяна Николаевна является автором более 300 научных работ. Под ее руководством подготовлены и защищены 6 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Неотъемлемой частью работы Татьяны Николаевны является лечебно-консультативная помощь, которую она безотказно и профессионально оказывает пациентам всех регионов нашей страны, в том числе на основной базе руководи-

мой ею кафедры — Уз «3-я городская детская клиническая больница».

Будучи прекрасным лектором, Татьяна Николаевна Войтович уделяет много внимания просветительской работе среди врачей и населения по вопросам охраны здоровья детей, выступает по телевидению и радио, публикуется на страницах газет и популярных журналов, рассказывает о профилактике различных детских заболеваний, дает практические советы родителям.

Профессор Т. Н. Войтович успешно сочетает научную, педагогическую и лечебную работу с огромным объемом организационной деятельности. В течение 10 лет Татьяна Николаевна возглавляла совет по защите диссертаций. За этот период при ее непосредственном участии успешно защищены 174 кандидатские и докторские диссертации. Татьяна Николаевна была одним из основателей «Медицинского журнала», более 10 лет являлась его главным редактором. За этот период для научных работников и врачей было издано более 5000 статей. В настоящее время Татьяна Николаевна является членом редколлегии трех медицинских журналов.

За достигнутые результаты и заслуги Татьяна Николаевна Войтович награждена знаком «Отличник здравоохранения СССР», почетными грамотами Совета Министров, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минского городского исполнительного комитета, комитета по здравоохранению Мингорисполкома, имеет множество благодарностей.

Человек необычайного жизнелюбия, невероятного обаяния и женской красоты, скромности и потрясающей тактичности, добросовестности и порядочности, глубокого ума и высоких моральных принципов, доброты и человечности, Татьяна Николаевна вызывает глубочайшее восхищение, уважение и любовь у окружающих ее коллег, соратников, друзей и многих поколений выпускников университета. Она является символом жизненного успеха, высочайшего профессионального мастерства, хранительницей научных традиций и необычайного жизнелюбия.

Ректорат, деканат педиатрического факультета, сотрудники 2-й кафедры детских болезней БГМУ горячо и сердечно поздравляют Т. Н. Войтович с юбилеем, желают крепкого здоровья и благополучия, большого личного счастья, сил и вдохновения для воплощения новых идей и достижений!



**ПРАВОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(по материалам международного форума
по медицинскому праву «Белые ночи», Санкт-Петербург, июнь, 2019 г.)**

Приводится отчет о работе международного форума по медицинскому праву «Белые ночи», прошедшего в Санкт-Петербурге в июне 2019 г. На симпозиуме были рассмотрены правовые и этические проблемы обеспечения и защиты прав граждан, обеспечение качества и безопасности медицинской деятельности в сфере здравоохранения. Отражены вопросы экспертной и судебной практики по делам о ненадлежащем оказании медицинской помощи, развития системы правовой поддержки работников и организаций при оказании медицинской деятельности. Статья предназначена для формирования профессиональной компетентности работников системы здравоохранения в сфере медицинского права.

Ключевые слова: медицинское право, медицинская этика, качество медицинской деятельности, ненадлежащее оказание медицинской помощи.

The report on the work of the international forum on medical law “White nights”, held in St. Petersburg in June 2019. The Symposium considered the legal and ethical problems of ensuring and protecting the rights of citizens, ensuring the quality and safety of medical activities in the health sector. The issues of expert and judicial practice in cases of improper provision of medical care, the development of the system of legal support for employees and organizations in the provision of medical activities are reflected. The article is intended for the formation of professional competence of health care workers in the field of medical law.

Key words: medical law, medical ethics, quality of medical activity, incorrect medical care.

HEALTHCARE. 2019; 11: 77—80.

LEGAL SUPPORT OF MEDICAL ACTIVITIES IN RUSSIAN FEDERATION (after materials of White Nights International Forum on medical law, Saint-Petersburg, June 2019)

Современные требования к обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности ставят новые задачи перед системой здравоохранения любой страны. В Санкт-Петербурге 31 мая – 1 июня 2019 г. прошел международный форум по медицинскому праву «Белые ночи». Форум – традиционная площадка для обмена опытом и объединения усилий медицинского и юридического сообщества Российской Федерации с целью принятия практических решений, направленных на снижение правовых и финансовых рисков при оказании медицинской помощи. На форуме обсуждались следующие вопросы:

- правовые и этические проблемы обеспечения и защиты прав граждан при оказании медицинской помощи;
- обеспечение качества и безопасности медицинской деятельности в сфере здравоохранения (проблемы экспертной и правовой оценки);
- актуальные вопросы современной экспертной и судебной практики по делам о ненадлежащем оказании медицинской помощи;
- развитие системы правовой поддержки работников и организаций при осуществлении медицинской деятельности для профилактики профессиональных правонарушений;
- формирование профессиональной компетентности медицинских работников в сфере медицинского права.

Участниками форума были специалисты, имеющие многолетний опыт практической деятельности: врачи;

организаторы здравоохранения; ученые; практикующие юристы в сфере медицинского права; представители судебного корпуса, надзорных и следственных органов; представители страховых медицинских организаций. Во время форума были проведены мастер-классы по наиболее актуальным вопросам правового обеспечения медицинской деятельности с возможностью получить индивидуальные консультации ведущих российских и международных экспертов.

Учитывая актуальность интеграционных процессов в Евразийском экономическом союзе, представляет интерес изучение законодательной базы, динамики процессов, происходящих в системе здравоохранения Российской Федерации. Особый интерес вызвали следующие разделы, обсуждение которых проходило на форуме.

Медицинское право. В настоящее время идет активный процесс становления новой самостоятельной отрасли юридической науки и практики — медицинского права. Для его становления как самостоятельной отрасли права в России в 1995 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова была организована кафедра медицинского права, впоследствии кафедры были открыты во всех университетах. Правовая подготовка специалистов системы здравоохранения становится обязательной частью общей профессиональной подготовки. Медицинское право как отрасль находится в активной стадии своего развития, так как многие общественные отношения в системе здравоохранения еще не урегулированы нормативной базой и нуждаются в уточнении, конкретизации. Как отметили участники

форума, становление и развитие новой отрасли является ответом на происходящие изменения в системе здравоохранения, современном законодательстве. В 2000 г. создана Национальная Ассоциация медицинского права (НАМП) и представитель России был избран в Совет Директоров Всемирной ассоциации медицинского права. Результаты дискуссий, исследований находят отражение в средствах массовой информации: в 2003 г. был основан федеральный научно-практический журнал «Медицинское право», создан Национальный институт медицинского права, который с 2015 г. издает журнал «Медицинское право: теория и практика», ежегодно проводятся профильные федеральные и региональные конференции.

Качество медицинской помощи. Право на качественную медицинскую помощь занимает ключевое место в структуре прав человека и гражданина, поэтому вопрос о ее доступности и качестве является приоритетным для граждан любой страны. Понятие «качество медицинской помощи» введено в законодательство Российской Федерации Федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Законом определено, что «качество медицинской помощи — совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата». Также законом установлено такое новое понятие, как контроль качества и безопасности медицинской деятельности. В Российской Федерации законом предусматриваются три уровня ответственности: государства, собственников медицинских организаций и самой медицинской организации. Государственный контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется Росздравнадзором (постановление Правительства Российской Федерации от 12.11.2012 №1152). Ведомственный контроль возложен на учредителей медицинских организаций: федеральные органы исполнительной власти и органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации. Внутренний контроль (основной и наиболее эффективный) определяет ответственность непосредственно медицинских организаций за оказание медицинской помощи. Трехуровневая система контроля качества и безопасности медицинской деятельности устанавливает четкие рамки ответственности как органов управления здравоохранением, так и медицинских организаций различных форм собственности за оказание медицинской помощи должного качества. Если ранее в Российской Федерации ориентировались в основном на зарубежные стандарты качества, то в последнее время предпочтение отдается собственным разработкам. В качестве примера на форуме приведена деятельность департамента здравоохранения Москвы, который активно занимается внедрением локальных нормативных актов по обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности.

Происходит переход на использование в практике здравоохранения клинических рекомендаций (протоколов), которые разрабатываются с привлечением профессиональных медицинских ассоциаций. На форуме возникла полемика. С одной стороны, существует мнение, что нужно неукоснительно следовать клиническим протоколам.

Стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации формируют нормативную базу, систему качества, которая предъявляется и к медицинским организациям, и к процессам оказания медицинской помощи. Клинические рекомендации носят унифицированный характер, без учета всех особенностей состояния пациента.

В то же время современная медицинская наука предполагает индивидуальный подход к лечению пациента, в мире создается принципиально новая модель организации медицинской помощи — 4П-медицина. Она интегрирует в себе понятия: 1) *партисипативности* (мотивированного участия пациента), т.е. пациент становится ответственным за свое здоровье. Речь идет не об установлении уголовной либо административной ответственности пациента, но государство должно сформировать систему стимулов, которая бы мотивировала человека заботиться о своем здоровье; 2) *превентивности* (предотвращения появления заболеваний); 3) *предикции* (выявления предрасположенности к развитию заболевания); 4) *персонализации* (индивидуального подхода к каждому пациенту). В настоящее время это является современной моделью системы здравоохранения Российской Федерации для обеспечения устойчивого развития общества и экономики.

Отношения между врачом и пациентом. В настоящее время эти отношения имеют особое значение в контексте безопасности и удовлетворенности пациентов, поскольку объем и сложность медицинских вмешательств неуклонно возрастают, а граждане становятся нетерпимыми к риску возникновения осложнений в процессе лечения, лучше осознают свои права. Прогресс в медицине предусматривает «естественное» ожидание успеха в лечении любого заболевания. Это мнение укрепляет веру пациентов в то, что несчастные случаи в медицине являются результатом индивидуальной небрежности, халатности или некачественного ухода, а не тяжести заболевания и прогностического течения заболевания. Это является заблуждением. С юридической и медицинской точки зрения важно проводить различие между осложнением, вызванным лечением, и осложнением, вызванным самим заболеванием.

В то же время на форуме было отмечено, что большинство обращений в правоохранительные органы связаны с межличностными проблемами в коммуникации. То есть отношения между врачом и пациентом определяются качеством и способом обмена информацией. По мнению участников, существует сильная корреляция при проблемах коммуникации доктора с судебными разбирательствами по «врачебным делам». Некоторым врачам трудно определить, какого рода информация требуется пациентам и когда достигается «правильный» уровень понимания. Было отмечено, что уменьшить количество претензий можно путем создания центров медицинской медиации, привлечением к разрешению конфликтов профессиональных психологов.

Ответственность медицинских работников за ненадлежащее оказание медицинской помощи. Одной из задач Национального проекта Российской Федерации «Здравоохранение» является формирование системы защиты прав пациента. По подсчетам экспертов ВОЗ и других неправительственных организаций, из-за дефектов оказания медицинской помощи во всем мире гибнут 5,7 — 8,3 млн человек в год. М. Макари и М. Дэниел

из медицинской школы университета Джонса Хопкинса провели анализ государственной статистики системы здравоохранения США с 1999 г. По их данным, в 2013 г. врачебные ошибки стали причиной 9,5% всех смертельных случаев в США, заняв третье место в структуре общей смертности. Их причинами были: неверное лечение, несвоевременная, недостаточная или ошибочная диагностика, отсутствие взаимодействия между медицинскими службами.

Представители Росздравнадзора привели следующую статистику за 2018 г. Численность лиц, застрахованных по обязательному медицинскому страхованию, составила 146 371 901 человек. Количество обращений: более 44 млн вызовов скорой медицинской помощи, более 494 млн амбулаторных посещений, более 28 млн госпитализаций в стационары, более 8 млн госпитализаций в условиях дневного стационара. При этом за первое полугодие 2018 г. 360 758 страховых случаев в стационаре, 40 705 страховых случаев в стационаре с летальным исходом сопровождались дефектами при оказании медицинской помощи.

Используя международные расчеты, представители Росздравнадзора сделали предположение, что в Российской Федерации 2,24 млн – 3,36 млн случаев госпитализаций сопровождаются медицинскими ошибками и неблагоприятными событиями, для ликвидации последствий которых требуется более 200 млрд. российских рублей.

Представляет интерес исторический экскурс, приведенный на форуме, — анализ экспертиз по «врачебным» делам за 1979 г., представленный в докладе проф. В.И. Прозоровского и чл.- корр. АМН А.П. Громова Министру здравоохранения СССР акад. Б.В. Петровскому (данные предназначались для служебного пользования и широкой общественности не были доступны). В 1979 г. по обвинению медицинских работников в нарушении профессионального долга были возбуждены 1142 уголовных дела. Из них 95,1% составили случаи расследования неблагоприятных исходов лечения. В 75,7% случаях дело было возбуждено по жалобам больных или их родственников, остальные — по инициативе лечебно-профилактических, судебно-медицинских и следственных органов. Следует отметить, что летальные случаи при этом отмечены лишь в 13,3%, не летальные — в 86,7% случаев. Только в 4,9% уголовных дел инкриминировалось умышленное совершение преступления: незаконное производство аборт (ст. 116 УК РСФСР) — в 59,2%, неоказание медицинской помощи (ст. 128) — 14,3%, должностной подлог (ст. 175) — 14,3%, взятки (ст. 173) — 6,1%, прочее — 6,1%.

В настоящий период согласно информации Следственного комитета Российской Федерации в 2016 г. было зарегистрировано 4947 заявлений граждан по «медицинским делам», по которым возбуждено 878 уголовных дел; в 2017 году зарегистрировано 6050 заявлений, по которым возбуждено 1790 уголовных дел. В 2018 г. зарегистрировано 6600, возбуждено 2200 уголовных дел. Тенденция к увеличению прослеживается очень четко.

Структура уголовных дел в отношении медработников в 2017 г. выглядит следующим образом: 74,7% — это причинение смерти по неосторожности; 10,9% — ненадлежащее оказание услуг; 6,3% — причинение тяжкого

вреда здоровью по неосторожности. Число обвиняемых по направленным в суд делам в 2016 г. составило 205 человек, в 2017 году — 199 человек, в 2018 — 348. Наиболее распространены случаи возбуждения уголовных дел в отношении: хирургов (27%), акушеров-гинекологов (17%), анестезиологов-реаниматологов (13%).

Учитывая широкий общественный резонанс, Председатель Следственного комитета Российской Федерации определил одним из приоритетов в работе ведомства расследование «ятрогенных преступлений». Поэтому в Следственном комитете России при главном управлении криминалистики создан отдел судебно-медицинских исследований. Создание отдела — ответ руководства Следственного комитета на острую реакцию общества по таким случаям. Появление отдела вызывает тревогу у медицинского сообщества. Так называемые дела врачей могут поставить на поток, так как последнее время по ним резко возросло количество возбужденных дел. В июле 2018 г. Следственный комитет предложил ввести в Уголовный кодекс Российской Федерации ст. 124.1 «Ненадлежащее оказание медицинской помощи (медицинской услуги)» и ст. 124.2 «Соккрытие нарушения оказания медицинской помощи». Первая статья вводит уголовную ответственность за «ятрогенные преступления». В случае смерти пациента или причинения тяжкого вреда здоровью статья предполагает наказание в виде лишения свободы на срок от двух до семи лет и запрет занимать определенные должности. Ст. 124.2 предполагает принудительные работы или лишение свободы на срок до четырех лет и запрет на занятие деятельностью.

Расследования врачебных дел стали причиной дискуссии между Следственным комитетом и Генеральной прокуратурой Российской Федерации. В 2016 г. прокуратура обращала внимание своих региональных подразделений на расследование дел, связанных с врачебными ошибками. Заместитель генерального прокурора критиковал Следственный комитет за многочисленные уголовные дела о врачебных ошибках, возбужденные без достаточных оснований. В письме региональным прокурорам говорилось о «распространенности случаев пренебрежения (следователей СКР) в ходе расследования врачебных ошибок требованиями закона, допускающего возбуждение уголовного дела только при наличии достаточных данных, указывающих на признаки преступления».

Специалисты на форуме констатировали, что пациенты защищены законодательством больше, чем медики. При этом жесткость наказания по отношению к медикам сохраняется и это, по мнению медицинской общественности, неправильный подход. Судебные иски и наказания не приводят к улучшению качества лечения, побуждая врачей скрывать ошибки. Это не уменьшает частоту их возникновения, не улучшает общую безопасность при лечении пациентов. Напротив, он способствует практике «оборонительной медицины», уходу специалистов из профессии для того, чтобы избежать ответственности в случае исков о халатности. Для уменьшения финансовых рисков на форуме было предложено введение обязательного страхования профессионального риска врачей, которое нужно распространить на все лечебные учреждения вне зависимости от формы собственности.

На форуме проведен анализ работы юристов в сфере медицины, в ходе которого было отмечено, что основой ее являются суды между клиниками и пациентами. Наиболее часто взыскание компенсаций зарегистрировано в стоматологии: эта услуга редко покрывается медицинским страхованием, а за свои деньги граждане судятся куда чаще. Еще одна растущая категория исков — наркология. В настоящее время отмечается тенденция — увеличение размера компенсации морального вреда по делам об оказании медпомощи ненадлежащего качества. Максимальный размер компенсации за врачебную ошибку составил 15 млн рублей в г. Санкт Петербурге за гибель ребенка в результате неправильно принятых родов.

Другим направлением деятельности медицинских юристов является консультирование клиник: претензионная работа (защита от недовольных пациентов), общеправовой консалтинг медицинского характера (трудовые отношения с медперсоналом, лицензирование, формирование договорной базы и т. д.). В настоящее время медицинские юристы востребованы в юридическом сопровождении государственно-частного партнерства (строительство стационаров и поликлиник), обязательном и добровольном медицинском страховании и при взаимоотношении медучреждений с антимонопольными органами. В арбитражных судах (осуществляющих правосудие в сфере экономической деятельности) основными являются споры между медицинскими организациями и страховыми компаниями по объему оказания медицинской помощи пациентам. Поэтому в стране отмечается рост количества адвокатов и юристов, которые позиционируют себя как специалисты по медицинскому праву.

На форуме обращали внимание на важность взаимодействия со средствами массмедиа, когда непроверенные случаи являются предметом очень серьезного резонансного общественного обсуждения. Складывается ситуация, когда систему здравоохранения судят не по успехам, а по «провалам», «нежелательным событиям». Это усиливает дополнительный, порой совершенно неоправданный негатив в отношении медицинских работников. Для устранения данного явления необходимо совершенствование коммуникативной работы органов управления, медицинской общественности со средствами массовой информации.

В 2014 г. был принят Приказ Минэкономразвития России №326, который регламентировал переход на

систему стандартизации в обучении врачей. С 2017 г. интернатура в медицинских вузах отменена, сразу после вуза выпускники вместе с дипломом получают аккредитацию, которая позволяет работать в поликлинике в качестве терапевта, педиатра, врача общей практики. Хотя выпускники после окончания вуза имеют право на конкурсной основе поступить в ординатуру, но на бесплатную форму обучения приходится всего 5% мест. Признавая первичную медицинскую помощь фундаментом системы здравоохранения, вопрос заработной платы врачам первичного звена рассматривается на уровне Президента Российской Федерации и правительства. По данным Росстата, почасовая оплата в здравоохранении в 2018 г. стала на 23 % выше, чем в других отраслях. Зарплата врача напрямую зависит от региона, в котором специалист осуществляет свою трудовую деятельность. Одной из ключевых целей указов президента 2012 г. был рост зарплат бюджетников до 200% от средней по региону. Несмотря на прилагаемые усилия, по данным Счетной палаты, достичь ее в настоящее время не удалось в 60% областей.

Опыт Российской Федерации в сфере медицинского права и законодательства имеет большое теоретическое и практическое значение. Учитывая различия в системах финансирования здравоохранения, законодательной базе между двумя странами после тщательного изучения, анализа отдельных элементы могут быть экстраполированы в систему здравоохранения Республик Беларусь. В медицинских университетах необходимо актуализировать предмет «Медицинское право» с привлечением практических юристов, рассмотрением и анализом реальных уголовных и административных дел. Студентам и слушателям при прохождении курсов повышения квалификации необходимо преподавание дисциплины «Психология конфликтов». Необходимо введение обязательной процедуры досудебного урегулирования (профессиональные ассоциации, профсоюзные организации, центры медицинской медиации): законодательное введение страхования профессиональной ответственности медицинских работников (страхователем может быть работодатель, профессиональная ассоциация).

Для совершенствования законодательной базы, функционирования системы здравоохранения целесообразно проведение подобной национальной медико-юридической конференции с приглашением экспертов из Российской Федерации, стран Восточной и Западной Европы.

Подготовил Ю. Г. Дегтярев

Адрес редакции:

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

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

E-mail: zdrav@tut.by

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, Ю. В. Граховская, С. К. Совкова
Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.11.2019. Тираж 1457 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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