

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



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

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

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

**Главный редактор** Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

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

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

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

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

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

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

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



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

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

**Editorial board:**

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

**Deputy Chief Editor**  
Yury G. DZEHTSIAROU

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

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

**Дорогие коллеги!**

В этом году «Здравоохранению» исполнится 95 лет — первый номер журнала вышел в сентябре 1924 года под названием «Белорусская медицинская мысль». Юбилей — это повод для осмысления события, которое оценивается не его удаленностью, а социальной значимостью и вызванными последствиями. Путь первого отечественного периодического медицинского издания неразрывно связан с историей здравоохранения республики. Шли годы, менялись названия — «Беларуская мэдычная думка», «Медицинский журнал БССР», «Здравоохранение Белоруссии (Беларуси)», поколения сотрудников редакции и членов редколлегии, но цель оставалась неизменной — объединять врачей и ученых ради служения идеалам добра, милосердия и гуманизма, печатным словом содействовать сохранению ценнейшего блага нации — здоровью людей. Журнал постоянно стремился привлечь внимание к актуальным проблемам медицины, был источником новых идей, пропагандистом передового опыта. На его страницах опубликованы тысячи оригинальных статей врачей и ученых, которые внесли достойный вклад в медицину, привлекли в ряды исследователей и приобщили к великому таинству Науки сотни медиков.

«Здравоохранение» всегда отличало высокое качество рецензирования и взыскательный отбор статей, публикация в нем диссертационных работ была критерием научной и практической значимости. Многие ученые с гордостью могут сказать, что первые творческие шаги сделали в нашем журнале под строгим взором корифеев старшего поколения. Однако «Здравоохранение» не только летопись научной медицинской мысли Беларуси — не одно поколение медиков воспринимало журнал как дополнение к руководствам и монографиям, творчески используя его материалы, училось искусству врачевания.

За долгие годы своего существования журнал приобрел репутацию ведущего научно-профессионального издания, стал верным спутником медицинских работников республики, у него постоянный широкий круг читательской аудитории. Умение видеть главные проблемы и вовремя на них откликнуться — его характерная черта. Успех и популярность принесли тесная связь с практическим здравоохранением и следование славным традициям отечественной медицины. Без «Здравоохранения» невозможно представить историю, нынешний день и, надеемся, будущее белорусской медицинской науки.

Сегодня появился соперник — интернет. Неужели пришло время уступить ему место? Не будем спешить с выводами. Для читателя наше издание — источник не только печатного, но и живого слова. В редакции регулярно проводятся конференции, интервью, дискуссии по актуальным проблемам медицины, где можно участвовать в научном и профессиональном диалоге.

А что завтра? Сохраним лучшее из своего прошлого, журнал по-прежнему будет «держатъ руку на пульсе» медицинской науки. К сожалению, тенденции ее развития настораживают. Цифровые технологии вынуждают медиков много читать, но мало узнавать. Научная литература стала не только чрезвычайно обширной, но и безнадежно фрагментарной. Информационное наводнение, увлекая читателя в туман оптимистичных сообщений, зачастую обусловленных инвестированными интересами, затрудняет поиск объективных данных о здоровье и болезнях человека. Пропаганда новых знаний не всегда следует верным приоритетам, привлекательность денег «затупила» научную этику и творческую активность исследователей. Забыто предостережение профессора С. П. Капицы: «Если все подчинять деньгам, деньгами все и останется. Не превратятся они ни в шедевр, ни в открытие».

Редакция, руководствуясь триединым медицинским постулатом «научный поиск, лечение, обучение», и впредь будет стремиться к тому, чтобы журнал наиболее полно удовлетворял запросы читателей. Для практикующего врача был мудрым наставником и советником, для начинающего исследователя — консультантом и экспертом, для маститого ученого — кафедрой, где он поделится своим опытом, достижениями и научными идеями. А для всех вместе — надежным другом, с которым можно советоваться и получить удовольствие от дискуссий, в которых, как известно, рождается истина. Именно в этом редакция видит продолжение славной истории журнала «Здравоохранение», залог его успешного существования в будущем. Не сомневаемся, объединив наши усилия, имея перед собой пример служения Родине наших Учителей, мы сможем возродить величие врача на благо тех, кому дали клятву о помощи.

С уважением,  
профессор

Ю. К. Абаев

## Клиническая медицина

Шепетько М. Н., Крупнова Э. В., Михаленко Е. П., Чеботарева Н. В., Щаяк А. Н., Лабунец И. Н., Пашкевич С. Г., Прохоров А. В. Прогностическая значимость сопоставления клинических показателей с проявлениями генетического полиморфизма глутатион-S-трансфераз при немелкоклеточном раке легкого ..... 5

## Лекции и обзоры

Жерко О. М. Комплексная ультразвуковая оценка процессов реканализации венозных тромбозов ..... 13

## Деловая информация

Дайджест медицинской литературы ..... 17

## Обмен опытом

Гаврусев А. А., Строчкий А. В., Поleshчук Н. Н. Этиотропная терапия хронического уретропростатита при сочетанной урогенитальной инфекции ..... 18

Пархоменко Л. Б., Крутилина Н. И., Красько О. В. Отдаленные результаты химиолучевой терапии в режиме нетрадиционного фракционирования у пациентов с местнораспространенным раком орофарингеальной зоны ..... 23

## Школа молодого ученого

Ди Ренцо Ж. К., Стажадзе Л. Л., Одинцова В. В. Основные правила написания статьи в международный журнал ..... 31

## В помощь практическому врачу

Верес И. А., Воскресенский С. Л., Пересада О. А., Милюк Н. С. Оптимизация диагностики послеродового эндометрита ..... 42

## Срочные публикации

Сорока Н. Ф., Костюк С. А., Шаруба С. В. Особенности ревматоидного артрита, ассоциированного с инфекцией *Chlamydophila pneumoniae* ..... 48

## Случаи из практики

Давыдов Д. А., Рукша К. Г., Перевощиков П. А., Гуленко О. В., Портыанко А. С., Черствый Е. Д. Низкодифференцированная аденокарцинома прямой кишки с aberrantным иммунофенотипом ..... 54

## Медицинское право

Василевич Г. А., Милошевский В. С., Дегтярев Ю. Г. Основы правового регулирования системы здравоохранения в Республике Беларусь ..... 57

## Круглый стол

Актуальные проблемы вакцинопрофилактики ..... 61

## Съезды, конференции, совещания

Резолюция Международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», 15—16 ноября 2018 года ..... 68

## Юбилеи

Михаил Константинович Кевра — основоположник клинической фармакологии в Беларуси (к 75-летию со дня рождения) ..... 71

## История медицины

Саврасова Н. А., Манулик В. А., Шумин Н. С. Новые исторические факты о зарождении медицинской радиологии Беларуси. Сообщение 1. Оттон Осипович Федорович — первый рентгенолог Беларуси ..... 74

## Clinical Medicine

Shepetko M. N., Krupnova E. V., Mikhalenko E. P., Chebotareva N. V., Shchayuk A. N., Labunets I. N., Pashkevich S. G., Prokhorov A. V. Predictive value of comparing clinical symptoms with genetic polymorphism of glutathione S-transferases in lung non-small cell cancer

## Lectures and Reviews

Zherko O. M. Complex ultrasound assessment of processes of venous thrombosis recanalization

## Business Information

Digest of medical publications

## Sharing Experience

Gavrusev A. A., Strotskiy A. V., Poleshchuk N. N. Etiotropic therapy of chronic urethra prostatitis combined with urogenital infection

Parkhomenko L. B., Krutilina N. I., Krasko O. V. Long-term results of chemoradiotherapy with altered fractionation for patients with locally advanced cancer of oropharyngeal zone

## School for Young Scientists

Di Renzo G. C., Stazhadze L. L., Odintsova V. V. The principles of writing scientific paper to an international journal

## Help to Practitioner

Veres I. A., Voskresensky S. L., Peresada O. A., Milyuk N. S. Optimizing diagnosis of infectious postpartum endometritis

## Urgent Publications

Soroka N. F., Kostyuk S. A., Sharuba S. V. Specific features of rheumatoid arthritis associated with *Chlamydophila pneumoniae* infection

## Case Reports

Davydov D. A., Ruksha K. G., Perevoshchikov P. A., Gulenko O. V., Portyanko A. S., Tcherstvy E. D. Rectum poorly-differentiated adenocarcinoma of aberrant phenotype

## Medical Laws

Vasilevich G. A., Miloshevsky V. S., Degtyarev Yu. G. Fundamentals of legal regulation of public healthcare in the Republic of Belarus

## Talking at Round Table

Actual problems of vaccination

## Congresses, Conferences, Meetings

Resolution of the International Scientific and Practical Conference "Health and Environment", November 15—16, 2018

## Anniversaries

Mikhail K. Kerva, Belarus clinical pharmacology prime mover (to the 75th anniversary)

## History of Medicine

Savrasova N. A., Manulik V. A., Shumin N. S. New historic facts about Belarus medical radiology onset. Report 1. O. O. Fedorovich, first Belarus radiologist



<sup>1</sup>М. Н. ШЕПЕТЬКО, <sup>2</sup>Э. В. КРУПНОВА, <sup>2</sup>Е. П. МИХАЛЕНКО, <sup>2</sup>Н. В. ЧЕБОТАРЕВА,  
<sup>2</sup>А. Н. ЩАЮК, <sup>1</sup>И. Н. ЛАБУНЕЦ, <sup>3</sup>С. Г. ПАШКЕВИЧ, <sup>1</sup>А. В. ПРОХОРОВ

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОПОСТАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Представлены результаты сопоставления полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и клинических проявлений немелкоклеточного рака легкого, позволяющие прогнозировать характер манифестации заболевания. Выявлена ассоциация генотипа *GSTT1*(del) с риском развития плоскоклеточного рака легкого (OR=2,54 CI: 1,13—5,72;  $p=0,035$ ). При анализе выживаемости пациентов ( $n=173$ ) с различными гистологическими типами рака легкого показано, что в группе плоскоклеточного рака легкого ( $n=91$ ) у пациентов с генотипом *GSTT1*(del) медиана выживаемости оказалась достоверно выше — 84 мес (95% ДИ (12,4—155,7)), чем у пациентов с генотипом *GSTT1*(+) — 36 мес (95% ДИ (25,2—46,8),  $p=0,045$ ). Напротив, в группе аденокарциномы ( $n=82$ ) медиана выживаемости у пациентов с генотипом *GSTT1*(del) составила 19 мес (95% ДИ (6,2—33,5)), а у пациентов с генотипом *GSTT1*(+) — 67 мес (95% ДИ (50,1—84,0)), что является основанием для продолжения данного сопоставления у дополнительной группы испытуемых, поскольку при проведенной выборке достоверность не была достигнута ( $p=0,12$ ). Гипотетически эти различия могут быть обусловлены различиями гендерного состава плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы и участием ферментов GST в метаболизме эстрогенов при аденокарциноме у женщин и иным гормональным фоном и реактивностью мужского организма при плоскоклеточном раке. Дальнейшие исследования и последующий анализ результатов будут направлены на подтверждение этой гипотезы.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак легкого, аденокарцинома, глутатион-S-трансферазы, выживаемость.

The results of comparing polymorphic variants of the *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* genes and clinical symptoms of the lung non-small cell cancer allowing predict the disease manifestation character are presented. The *GSTT1*(del) genotype was found to be associated with the lung squamous carcinoma development (OR=2.54 CI: 1.13—5.72;  $p=0.035$ ). When the survival rates of patients ( $n=173$ ) with various histological types of the lung cancer had been analyzed, the patients suffering from the lung squamous carcinoma ( $n=91$ ) having the *GSTT1*(del) genotype demonstrated a reliably higher survival median than that in the patients having the *GSTT1*(+) — 84 months (95% CI 12.4—155.7) and 35 months (95% CI 25.2—46.8,  $p=0.045$ ), respectively. At the same time, in the group of patients suffering from adenocarcinoma ( $n=82$ ), the survival median of the patients having the *GSTT1*(del) genotype was 19 months (95% CI 6.2—33.5) and that of the patients having the *GSTT1*(+) genotype was 67 months (95% CI 50.1—84.0) giving grounds for continuing the comparison in an additional group of patients as no reliability had been achieved in the sampling ( $p=0.12$ ). One may suppose that those differences can be caused by the gender differences in the groups of patients suffering from the lung squamous carcinoma and adenocarcinoma and the GST enzymes participation in the estrogens metabolism in case of women's adenocarcinoma and a different hormonal status and reactivity of the male organism in case of the lung squamous carcinoma. Future studies and the results analyses will be directed at the hypothesis proving.

**Key words:** lung squamous carcinoma, adenocarcinoma, glutathione S-transferase, survival.

HEALTHCARE. 2019; 1: 5—12.

### PREDICTIVE VALUE OF COMPARING CLINICAL SYMPTOMS WITH GENETIC POLYMORPHISM OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASES IN LUNG NON-SMALL CELL CANCER

M. N. Shepetko, E. V. Krupnova, E. P. Mikhalenko, N. V. Chebotareva, A. N. Shchayuk, I. N. Labunets, S. G. Pashkevich, A. V. Prokhorov

Среди многообразия онкологических заболеваний пристальное внимание привлекают злокачественные новообразования легких. В Республике Беларусь в 2016 г. зарегистрировано

более 4000 новых случаев рака легкого, что составило 10,4% от общей онкологической заболеваемости. Несмотря на качественный прогресс медицинских технологий, смертность от

этого заболевания сохраняется на катастрофически высоком уровне (85% от числа заболевших). Показатель одногодичной летальности в 2016 г. составил 54,9% [1]. Агрессивность течения обусловлена преимущественно поздней диагностикой и высоким метастатическим потенциалом опухоли.

Известно, что риск развития немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) существенно возрастает у курящих лиц, особенно в условиях загрязнения вдыхаемого атмосферного воздуха канцерогенными веществами, способными вызывать серьезные нарушения в генетическом аппарате человека. Ведущими причинами формирования заболевания являются воздействие повреждающих факторов внешней среды и нарушения в системе поддержания стабильности клеточного генома [2, 3]. В силу того что альвеолы и воздухоносные пути находятся на границе раздела двух сред — внутренней среды организма и внешней, они постоянно оказываются подверженными неблагоприятному влиянию вредных веществ, загрязняющих атмосферный воздух.

Эффективное противодействие различным ксенобиотикам, поступающим в организм человека, осуществляется системой согласованно функционирующих ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК). С точки зрения современной биологии и медицины именно от метаболического статуса организма зависит риск развития, характер течения и результативность лечения злокачественных новообразований. С этих позиций в исследовании предрасположенности к раку легкого наиболее перспективным объектом являются полиморфные варианты генов ФБК, экспрессия которых, в отличие от других классов генов, непосредственно регулируется влияниями средовых факторов химической природы. Это объективно делает важной роль ФБК в канцерогенезе [4, 5].

Глутатион-S-трансферазы — мультигенное семейство ферментов, катализирующих химические взаимодействия восстановленного глутатиона (GSH) с широким спектром электрофильных соединений. Кроме того, в качестве белков *GST* способны модулировать сигнальные пути, которые контролируют пролиферацию и дифференцировку клеток, апоптоз и другие процессы, непосредственно вовлеченные в канцерогенез. *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* явля-

ются наиболее важными ферментами семейства *GST* [6, 7].

Полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1* характеризуется частичной или полной делецией в кодирующей области, что приводит к отсутствию соответствующего фермента. Однонуклеотидный полиморфизм в гене *GSTP1c.313A>G* (*rs1695*; *Ile105Val*) сопровождается уменьшением детоксикационной способности фермента.

Показано, что *GST*, принадлежащие к различным классам, могут обладать перекрывающейся субстратной специфичностью. Это свойство, наряду с генетическим полиморфизмом, обуславливает неодинаковую восприимчивость к факторам риска окружающей среды у разных людей, что, в свою очередь, является основой различий в индивидуальной чувствительности к генотоксическим агентам.

В некоторых эпидемиологических исследованиях доказана роль полиморфизмов *GST* в инициации предрасположенности к возникновению рака легкого. Показано, что носители генотипов *GSTM1(del)* или *GSTT1(del)* имеют более высокий риск развития рака легких по сравнению с носителями по меньшей мере одного функционального аллеля [8—10]. Однако большинство результатов исследований довольно противоречиво. В немногих исследованиях сообщалось об ассоциации между полиморфизмом в *GST*-генах, прогнозом, ответом на химиотерапию у пациентов с НМРЛ, и их результаты неубедительны [11, 12]. Противоречивость полученных данных можно объяснить популяционными различиями в генотипической структуре, а также нарушениями принципов формирования выборок пациентов.

В данной работе представлены результаты исследования ассоциаций полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с демографическими, клиническими характеристиками и прогнозом при НМРЛ.

### Материал и методы

В исследование вошли 173 пациента с диагнозом «немелкоклеточный рак легкого», находившиеся на лечении в Минском городском клиническом онкологическом диспансере с 2005 по 2015 г., постоянно проживающие на территории Республики Беларусь. В анализируемую группу вошли пациенты только с плоскоклеточным раком и аденокарциномой.

Гистологический тип рака и стадию заболевания устанавливали по морфологическим критериям интраоперационной биопсии в процессе хирургического лечения или биопсии опухоли. Использовали международную классификацию TNM/pTNM (7-е издание, 2009 г.). Гистологический тип рака устанавливали согласно Международной гистологической классификации опухолей легкого (2004).

Критерии включения пациентов в исследование для изучения клинических показателей основаны на констатации классических симптомов рака легкого, эпидемиологических возрастных особенностях возникновения заболевания, имеющейся сопутствующей патологии, статуса курения, данных клинических и специальных методов исследования, характеристике первичной опухоли и степени ее распространения, морфологической характеристике опухоли. Для участия в исследовании подписано информированное согласие. Работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, по анкетированию и разрешению этического комитета Белорусского государственного медицинского университета на исследование образцов тканей и биологических жидкостей.

В исследование не включали пациентов с мелкоклеточным раком легкого и пациентов с первично-множественным характером опухолевого процесса.

Выделение тотальной ДНК из периферической крови выполняли методом, описанным С. G. Matthew [13], с последующей фенол-хлороформной экстракцией и очисткой этанолом. Генотипирование полиморфизмов *GSTT* и *GSTM* осуществляли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), полиморфизма *GSTP* — методом ПЦР и последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Праймеры, использованные в работе, синтезировали сотрудники «Праймтех» (Минск). Для ПЦР и ПЦР-ПДРФ использовали реагенты от Thermo Fisher Scientific (Вильнюс). После ПЦР-ПДРФ образцы ДНК визуализировали в УФ-свете.

Статистический анализ проводили с использованием прикладных программ Graph Pad In Stat Version 3.05, SPSS Statistics 17.0 и специализированного пакета анализа данных Microsoft Excel. Для проверки достоверности при сравнении частот генотипов в группах применяли

стандартный критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера для маленьких выборок. Связь между генотипами и характеристиками заболевания оценивали по отношению шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) с использованием кодоминантной и доминантной моделей SNPStats. Общую выживаемость рассчитывали как время от момента операции до даты смерти. Выживание оценивали с помощью метода Каплана — Мейера и сравнивали с помощью теста long-rank. Прогностические факторы были определены с использованием многофакторной модели пропорционального риска Кокса. Переменные со значением уровня  $p$  менее 0,10 после однофакторного анализа вводили в многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Коэффициент опасности (HR) и 95% ДИ рассчитывали для каждого фактора. О статистической значимости свидетельствовало значение  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $62,00 \pm 0,73$  года. Согласно данным анамнеза, 2/3 (64,7%) пациентов исследуемой группы постоянно курили и только у 30% факт курения отрицался или был спорадическим. Хирургическая операция в объеме лобэктомии/билобэктомии проведена в 61,1% случаев, пневмонэктомия — в 20,8%, резекция легкого — в 6,9%. Операция ограничилась только биопсией легкого у 4,6% пациентов и у 6,1% не выполнялась в связи с низкими резервными показателями или распространением опухолевого процесса. В этих случаях диагноз устанавливали на основании иссечения опухоли при трахеобронхоскопии. I—II стадия заболевания установлена в 61,3% случаев, III—IV стадия — у 38,7% пациентов. Гистологические формы НМРЛ распределились в равных количествах — 52,6% плоскоклеточный рак, 47,4% — аденокарцинома (табл. 1). При этом среди пациентов с плоскоклеточным раком легкого преобладали мужчины (92,3%), в группе с аденокарциномой мужчины составили 59,8%, а женщины — 40,2%. В анализируемой группе генотип *GSTT1(+)* наблюдался в 5 раз чаще у 139 (80,4%) пациентов, чем генотип *GSTT1(del)*, который встретился у 34 (19,6%) пациентов. Генотипы *GSTM1(+)* и *GSTM1(del)* распределялись практически поровну — 45,7 и

### Характеристика пациентов исследуемой группы

Показатель	Пациенты с НМПЛ
Возраст, лет	62,0±0,73
Пол:	
женский	40 (23,1%)
мужской	133 (76,9%)
Курение:	
не курит	52 (30,1%)
курит	112 (64,7%)
неизвестно	9 (5,2%)
Этническая принадлежность	Славяне
Стадия рака:	
I	81 (46,8%)
II	25 (14,5%)
III	54 (31,2%)
IV	13 (7,5%)
Гистология:	
плоскоклеточный рак	91 (52,6%)
аденокарцинома	82 (47,4%)
Хирургическое лечение:	
лобэктомия/билобэктомия	106 (61,1%)
пневмонэктомия	36 (20,8%)
резекция легкого	12 (6,9%)
биопсия	8 (4,6%)
операция не проводилась	11 (6,1%)
Полиморфные варианты генов:	
<i>GSTT1(+)</i>	139 (80,4%)
<i>GSTT1(del)</i>	34 (19,6%)
<i>GSTM1(+)</i>	79 (45,7%)
<i>GSTM1(del)</i>	94 (54,3%)
<i>GSTP(AA)</i>	88 (50,9%)
<i>GSTP(GA)</i>	68 (39,3%)
<i>GSTP(GG)</i>	17 (9,8%)

Таблица 1

54,3% соответственно. Частота минорного генотипа *GSTP1(GG)* составила 9,8%.

На первом этапе работы сопоставили генетические полиморфизмы *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с клиническими характеристиками НМПЛ (табл. 2 и 3).

Среди носителей генотипа *GSTT1(del)* количественное соотношение было в пользу плоскоклеточного рака: 23 пациента имели плоскоклеточный рак и 10 — аденокарциному. В проведенном исследовании выявлена ассоциация генотипа *GSTT1(del)* с риском развития именно плоскоклеточного рака легкого (OR=2,54, 95% ДИ (1,13—5,72), p=0,035). При разделении пациентов по полу выявлено, что у мужчин в 3 раза достоверно чаще встречается генотип *GSTT1(del)* (OR=3,75, 95% ДИ (1,08—12,99), p=0,047). У курящих пациентов достоверно реже, чем у некурящих, встречается генотип *GSTP1(GG)* (OR=0,28, 95% ДИ (0,08—0,94), p=0,043).

На следующем этапе работы проведен анализ выживаемости пациентов в зависимости от клинических показателей и полиморфных вариантов генов *GST* (табл. 4).

Стадия заболевания была определяющей для результата лечения у пациентов с НМПЛ. Одногодичная (12 мес) общая выживаемость при I стадии

Таблица 2

### Ассоциация между генетическим полиморфизмом *GSTM1*, *GSTT1* и клиническими показателями НМПЛ

Показатель	<i>GSTT1</i>		<i>GSTM1</i>	
	<i>GSTT1(+)</i>	<i>GSTT1(del)</i>	<i>GSTM1(+)</i>	<i>GSTM1(del)</i>
Гистология				
Плоскоклеточный рак	67 (73,3%)	24 (26,7%)	39 (42,9%)	52 (57,1%)
Аденокарцинома	72 (87,8%)	10 (12,2%)	40 (49,8%)	42 (51,2%)
OR (95% CI)	1,00	<b>2,54 (1,13—5,72)</b>	1,00	0,71 (0,39—1,31)
p* (value)		<b>0,035</b>		0,34
Пол				
Мужчины	102 (76,7%)	31 (23,3%)	59 (44,4%)	74 (55,6%)
Женщины	37 (92,5%)	3 (7,5%)	20 (50,0%)	20 (50,0%)
OR (95% CI)	1,00	<b>3,75 (1,08—12,99)</b>	1,00	1,26 (0,62—2,57)
p (value)		<b>0,047</b>		0,64
Статус курения				
Курит	87 (77,7%)	25 (22,3%)	52 (46,8%)	59 (53,2%)
Не курит	44 (84,6%)	8 (15,4%)	23 (44,2%)	29 (55,8%)
OR (95% CI)	1,00	1,50 (0,62—3,62)	1,00	1,05 (0,54—2,05)
p (value)		0,36		0,98
Стадия заболевания				
I—II	87 (82,1%)	19 (17,9%)	53 (50,0%)	53 (50,0%)
III—IV	52 (77,6%)	15 (22,4%)	26 (38,8%)	41 (61,2%)
OR (95% CI)	1,00	1,43 (0,66—3,09)	1,00	0,69 (0,37—1,30)
p (value)		0,36		0,25

\*Здесь и в табл. 3 значение p скорректировано с учетом пола, возраста, статуса курения.



Таблица 3

**Ассоциация между генетическим полиморфизмом *GSTP1* и клиническими показателями НМРЛ**

Показатель	AA	GA	GG	GA+GG
Гистология				
Плоскоклеточный рак	47 (51,6%)	37 (40,7%)	7 (7,7%)	44 (48,4%)
Аденокарцинома	41 (50%)	31 (37,8%)	10 (12,2%)	41 (50%)
OR (95% ДИ)	1,00	1,11 (0,60—2,06)	0,59 (0,21—1,63)	0,91 (0,50—1,67)
p (value)	—	0,86	0,44	0,89
Пол				
Мужчины	66 (49,6%)	56(42,1%)	11 (8,3%)	67 (50,4%)
Женщины	22 (55%)	12 (30%)	6 (15%)	18 (45,0%)
OR (95% ДИ)	1,00	1,52 (0,69—3,36)	0,62 (0,21—1,88)	1,22 (0,60—2,49)
p (value)	—	0,18	0,25	0,58
Статус курения				
Курит	61 (54,5%)	44 (39,3%)	7 (6,2%)	51(45,5%)
Не курит	22 (42,3%)	21 (40,4%)	9 (17,3%)	30(57,7%)
OR (95% ДИ)	1,00	0,70 (0,31—1,55)	<b>0,28 (0,08—0,94)</b>	0,61 (0,31—1,19)
p (value)	—	0,96	<b>0,043</b>	0,20
Стадия рака				
I—II	50 (47,2%)	42 (39,6%)	14 (13,2%)	56 (52,8%)
III—IV	38 (56,7%)	26 (38,8%)	3 (4,5%)	29(43,3%)
OR (95% ДИ)	1,00	0,82 (0,43—1,59)	0,29 (0,08—1,08)	0,69 (0,37—1,28)
p (value)	—	0,94	0,053	0,24

Таблица 4

**Влияние клинических показателей и генетического полиморфизма *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* на общую выживаемость пациентов с НМРЛ**

Показатель	Кол-во умерших	Кол-во живых	Выживаемость, медиана (95% ДИ), мес	p (log-rank test)	HR (95% ДИ)	p (value)
Стадия заболевания						
I—II	44 (41,5%)	62 (58,5%)	84,0 (45,6—122,5)	<0,0001	1,00	<0,0001
III—IV	44 (65,7%)	23 (34,3%)	18,4 (9,6—27,1)		1,60 (1,30—1,95)	
Гистология						
Плоскоклеточный рак	53 (58,2%)	38 (41,8%)	39,6 (24,5—54,7)	0,079	1,00	0,86
Аденокарцинома	35 (42,7%)	47 (57,3%)	67,1 (51,4—88,8)		0,98 (0,62—1,54)	
Пол						
Женщины	9 (22,5%)	31 (77,5%)	108,5 (87,2—129,8)	<0,0001	1,00	0,007
Мужчины	79 (59,4%)	54 (40,6%)	39,7 (29,7—49,8)		2,77(1,32—5,82)	
<i>GSTT1</i>						
<i>GSTT1</i> (del)	16 (47,1%)	18 (52,9%)	49,8 (0,2—105,1)	0,60	1,00	0,18
<i>GSTT1</i> (+)	72 (51,8%)	67 (48,2%)	50,8 (31,2—70,8)		0,68(0,38—1,19)	
<i>GSTM1</i>						
<i>GSTM1</i> (del)	47 (50,0%)	47 (50,0%)	51,6 (30,5—72,8)	0,72	1,00	0,09
<i>GSTM1</i> (+)	41 (51,9%)	38 (48,1%)	40,9 (14,9—66,9)		0,68 (0,43—1,06)	
<i>GSTP1</i>						
AA	43 (48,9%)	45 (51,1%)	52,1 (25,5—78,7)	0,43	1,00	0,97
GA	38 (55,9%)	30 (44,1%)	40,9 (20,4—61,4)		1,10(0,48—2,48)	
GG	7 (41,2)	10 (58,8)	96,4 (62,2—130,6)		1,01 (0,48—2,50)	

НМРЛ составила 91%, при II — 70%, при III — 45% и при IV — 14%. Трехлетняя выживаемость при I стадии НМРЛ — 74%, при II — 37%, при III — 28%. Пятилетняя выживаемость при I стадии НМРЛ — 60%, при II — 16%, при III — 14% (рис. 1).

Анализ пропорциональных рисков Кокса показал (см. табл. 4), что пациенты с III—IV стадией имеют худший прогноз в отношении выживаемости,

чем пациенты с I—II стадией (HR=1,60, 95% ДИ (1,30—1,95), p<0,0001).

В общей группе пациентов не выявлено достоверных ассоциаций между полиморфными вариантами генов *GST* и общей выживаемостью. Не обнаружено также различий между выживаемостью пациентов с плоскоклеточным раком легкого и аденокарциномой.

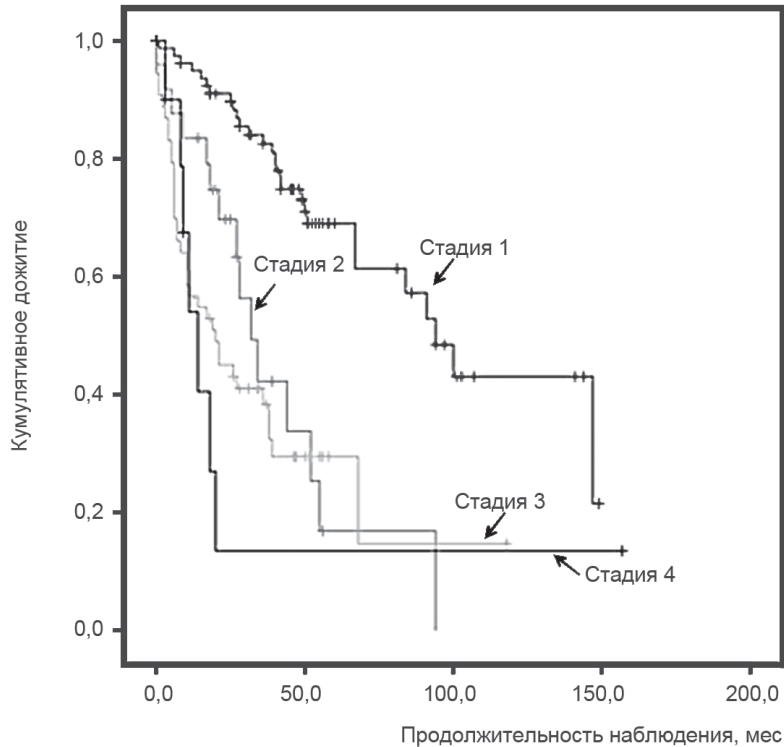


Рис. 1. Графики выживаемости по Каплан — Мейеру в зависимости от стадии заболевания

При дальнейшем анализе выживаемости пациентов с различными гистологическими типами рака легкого установлено, что в группе плоскоклеточного рака легкого у пациентов с генотипом *GSTT1(del)* медиана выживаемости оказалась достоверно выше — 84 мес (95% ДИ (12,4—155,7)), чем у пациентов с генотипом *GSTT1(+)* — 36 мес (95% ДИ (25,2—46,8)),  $p=0,045$  (рис. 2). Напротив, в группе аденокар-

циномы медиана выживаемости у пациентов с генотипом *GSTT1(del)* составила 19 мес (95% ДИ (6,2—33,5)), а у пациентов с генотипом *GSTT1(+)* — 67 мес (95% ДИ (50,1—84,0)), однако достоверность не была достигнута ( $p=0,12$ ), что возможно связано с небольшой группой носителей генотипа *GSTT1(del)*.

В проведенном исследовании обнаружено достоверное увеличение частоты встречаемости пациентов с гомозиготной делецией *GSTT1* в группе с плоскоклеточным раком по сравнению с пациентами с аденокарциномой. Выявлено также достоверное увеличение носителей генотипа *GSTT1(del)* среди мужчин. Поскольку плоскоклеточный рак легкого наблюдается в основном у мужчин, а у женщин чаще диагностируется аденокарцинома, то полученные различия в гендерных группах, возможно, связаны с влиянием

носительства генотипа *GSTT1(del)* на риск развития плоскоклеточного рака легкого. При изучении групп курящих и некурящих пациентов установлено достоверное увеличение в 2,5 раза генотипа *GSTP1(GG)* в группе некурящих пациентов. Основным фактором, влияющим на общую выживаемость пациентов с НМРЛ, является стадия заболевания: пациенты с I—II стадией имеют лучший прогноз, что

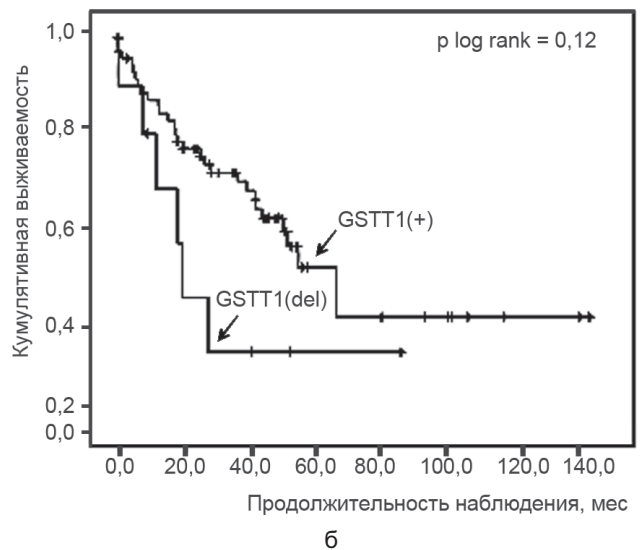
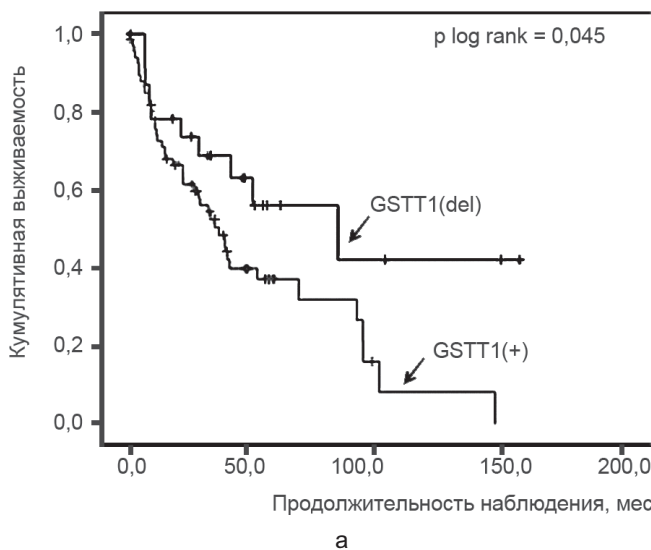


Рис. 2. Графики выживаемости по Каплан — Мейеру пациентов с плоскоклеточным раком (а) и аденокарциномой (б) при *GSTT1*

подтверждает необходимость поиска биомаркеров раннего выявления рака легкого. При анализе пропорциональных рисков Кокса не установлено достоверных ассоциаций между полиморфными вариантами генов *GST* и общей выживаемостью пациентов с НМРЛ. Однако отмечается разнонаправленное влияние генетического полиморфизма *GSTT1* на выживаемость пациентов с различными гистологическими типами рака легкого: медиана выживаемости у носителей генотипа *GSTT1(del)* с плоскоклеточным раком легкого оказалась достоверно выше (84 мес), чем у пациентов с аденокарциномой (19 мес),  $p=0,001$ , и напротив, у носителей генотипа *GSTT1(+)* медиана выживаемости у пациентов с плоскоклеточным раком легкого была достоверно ниже (36 мес), чем у пациентов с аденокарциномой (67 мес),  $p=0,03$ .

Поскольку ферменты *GST* участвуют в детоксикации вдыхаемых токсичных и канцерогенных электрофильных соединений, генетические полиморфизмы этих ферментов являются потенциальными факторами предрасположенности к раку легкого [5, 14]. Существует субстратная специфичность различных *GST*. *GSTM1* метаболизирует большие гидрофобные электрофилы, такие как полициклические ароматические углеводородные эпоксиды [6, 15]. *GSTT1*, напротив, участвует в метаболизме более мелких соединений, таких как моногалометан и этиленоксид [16]. *GSTP1* играет важную роль в детоксикации эпоксид диола бензо(а)пирена. Каталитическая активность *GST* обеспечивает клетку механизмом защиты от вредного воздействия этих веществ.

В настоящее время результаты многочисленных исследований роли полиморфизмов *GST*-генов в возникновении рака легкого определяют *GSTM1* и *GSTT1* как гены с низкой пенетрантностью с увеличением риска развития рака легкого от 15 до 21%. Так, в исследовании С. Рап и соавт. [17] на азиатской популяции показано, что носительство делеции в *GSTM1* или *GSTT1* приводит к увеличению риска рака легкого с  $OR=1,57$  (95% ДИ (1,23—2,00)) для *GSTT1* и  $OR=1,87$  (95% ДИ (1,46—2,39)) для *GSTM1* ( $p<0,01$ ). Авторы обнаружили, что наличие делеции гена *GSTT1* связано с повышенным риском среди мужчин (скорректированный  $OR=2,95$ , 95% ДИ (2,07—4,20),  $p<0,01$ ), тогда как

наличие делеции гена — с повышенным риском среди женщин (скорректированный  $OR=2,95$ , 95% ДИ (2,07—4,20),  $p<0,01$ ) [17]. Так, в исследовании EAGLE, проведенном на европейской популяции, показано, что снижение активности ферментов *GSTM1* и *GSTT1* повышает риск развития рака легкого у курящих мужчин и, напротив, является защитным фактором у некурящих женщин [9]. В этом исследовании установлена связь генотипа *GSTT1(del)* с повышенным риском возникновения плоскоклеточного рака легкого. Эти различия авторы связывают с различиями в гендерном составе среди пациентов с плоскоклеточным раком легкого (чаще встречается у курящих мужчин) и с аденокарциномой (чаще развивается у некурящих женщин).

Полученные результаты позволяют заключить, что именно на основании гендерных различий гистологических типов НМРЛ можно объяснить особенности проявления генетического полиморфизма *GSTT1* у пациентов с плоскоклеточным раком легкого и аденокарциномой, что актуально для прогнозирования выживаемости пациентов. В пользу высказанного заключения говорят также данные об участии *GSTM1* и *GSTT1* в метаболизме эстрадиола и в дезактивации/элиминации метаболитов, полученных из эстрогена [18, 19].

Таким образом, в проведенном клиническом исследовании показано, что носители гомозиготной делеции *GSTT1* достоверно чаще встречаются среди пациентов с плоскоклеточным раком легкого. Выявлены также разнонаправленные проявления полиморфизма *GSTT1* у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого, что ассоциируется с различным характером выживаемости пациентов. Полученные данные позволяют предположить, что причиной выявленных различий является вовлечение ферментов *GST* в метаболизм эстрогенов при аденокарциноме у женщин и об иных метаболических приоритетах ферментов *GST* в организме мужчин при плоскоклеточном раке. Дальнейшие исследования и последующий анализ результатов будут направлены на детализацию этого заключения.

**Контактная информация:**

Шепетько Михаил Николаевич — к. м. н., доцент кафедры онкологии.

Белорусский государственный медицинский университет. Пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 290-23-29.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: М. Н. Ш., Э. В. К., Е. П. М., Н. В. Ч., А. Н. Щ., И. Н. Л., С. Г. П., А. В. П.

Сбор и обработка материала: М. Н. Ш., Э. В. К., Е. П. М., А. Н. Щ.

Статистическая обработка данных: М. Н. Ш., Э. В. К., Е. П. М., А. Н. Щ., А. В. П.

Написание текста: М. Н. Ш., Э. В. К., Е. П. М., А. Н. Щ., С. Г. П.

Редактирование: М. Н. Ш., Е. П. М., А. Н. Щ., С. Г. П., А. В. П.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Charles S., Dela Cruz, Lynn T. Tanoue, Richard A. Matthay. Lung cancer: epidemiology etiology and prevention. *Clinics Chest Med.* 2011; 32(4): 605—44.
2. Wei S., Wang L. E., McHugh M. K., et al. Genome-wide gene environment interaction analysis for asbestos exposure in lung cancer susceptibility. *Carcinogenesis.* 2012; 33: 1531—7.
3. Minina V. I., Soboleva O. A., Glushkov A. N., et al. Polymorphisms of GSTM1, GSTT1, GSTP1 genes and chromosomal aberrations in lung cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017; 143(11): 2235—43.
4. Frova C. Glutathione transferases in the genomics era: new insights and perspectives. *Biomol. Eng.* 2006; 23(4): 149—69.
5. Langevin S. M., Ioannidis J. P., Vineis P., Taioli E. Genetic susceptibility to environmental carcinogens group (GSEC). Assessment of cumulative evidence for the association between glutathione S-transferase polymorphisms and lung cancer: application of the Venice interim guidelines. *Pharmacogenet. Genomics.* 2010; 20(10): 586—97.
6. Hayes J. D., Strange R. C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000; 61: 154—66.
7. Joerger M., Burgers S. A., Baas P., et al. Germline polymorphisms in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving first-line platinum-gemcitabine chemotherapy: a prospective clinical study. *Cancer.* 2012; 118: 2466—75.
8. Benhamou S., Lee W. J., Alexandrie A. K., et al. Meta-and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 1343—50.
9. Rotunno M., Lam T. K., Vogt A., et al. GSTM1 and GSTT1 copy numbers and mRNA expression in lung cancer. *Mol. Carcinog.* 2012; 51: E142—50.
10. Pliarchopoulou K., Voutsinas G., Papaxoinis G., et al. Correlation of CYP1A1, GSTP1 and GSTM1 gene polymorphisms and lung cancer risk among smokers. *Oncol. Lett.* 2012; 3: 1301—6.
11. Xiao H. L., Yang Z. T., Han F., Wei H. X. Association of glutathione S-transferase (GST) genetic polymorphisms with treatment outcome of cisplatin-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in a Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(2). no 2. doi: 10.4238/gmr.15027320.
12. Ada A. O., C Kunak S., Hancer F., et al. CYP and GST polymorphisms and survival in advanced non-small cell lung cancer patients. *Neoplasma.* 2010; 57(6): 512—21.
13. Mathew C. G. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA. *Methods Mol. Biology.* 1984; 2(4): 31—4.
14. Norskov M. S., Dahl M., Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in GSTP1, lung function, risk of lung cancer, and mortality. *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12(11): 1664—72.
15. Hayes J. D., Flanagan J. U., Jowsey I. R. Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45: 51—88.
16. Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat. Res.* 2000 (463): 247—83.
17. Pan C., Zhu G., Yan Z., et al. Glutathione S-transferase T1 and M1 polymorphisms are associated with lung cancer risk in a gender-specific manner. *Oncol. Res. Treat.* 2014; 37(4): 164—9.
18. Raftogianis R., Creveling C., Weinshilboum R., Weisz J. Estrogen metabolism by conjugation. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2000; 27: 113—24.
19. Karageorgi S., Prescott J., Wong J.Y., et al. GSTM1 and GSTT1 copy number variation in population-based studies of endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20: 1447—52.

Поступила 25.07.18.

Принята к печати 02.11.18.



О. М. ЖЕРКО

## КОМПЛЕКСНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Комплексное ультразвуковое исследование является эффективным методом диагностики, позволяющим контролировать выраженность процессов реканализации тромботических масс.*

**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен, посттромботический синдром, ультразвуковая диагностика.

*Complex ultrasound is an effective method of diagnosis allowing controlling the severity of the processes of recanalization of thrombotic masses.*

**Key words:** deep vein thrombosis, post-thrombotic syndrome, ultrasound diagnosis.

HEALTHCARE. 2019; 1: 13—16.

COMPLEX ULTRASOUND ASSESSMENT OF PROCESSES OF VENOUS THROMBOSIS RECANALIZATION

O. M. Zherko

Клинические признаки острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей складываются из комплекса симптомов, характеризующих внезапно возникшее нарушение венозного оттока при сохраненном притоке артериальной крови. Выраженность проявлений ТГВ зависит от степени обструкции венозного русла и воспаления венозной стенки. Любой окклюзирующий ТГВ бассейна нижней полой вены является гемодинамически значимым, поскольку компенсаторная перестройка коллатеральных путей оттока позволяет лишь частично скорректировать имеющиеся циркуляторные расстройства [1, 2]. Для ТГВ любой локализации характерны отек, цианоз конечности, распирающие боли по ходу сосудистого пучка, выраженные в той или иной степени, локальное повышение кожной температуры, усиление кровотока по подкожным венам. Клинические проявления, как правило, отстают от истинного проксимального уровня распространения тромботического процесса [3]. При неокклюзирующем тромбозе значимые нарушения венозного оттока не формируются, локальный гемодинамический сдвиг в венозной системе не выражен в силу изначально низких скоростей кровотока в венозном русле, поэтому клиническая симптоматика у пациентов с неокклюзирующими ТГВ не является чувствительной и специфической.

Реканализация острых и подострых окклюзирующих ТГВ конечностей происходит неравномерно. Скорость и степень реканализации

тромботических масс определяются возможностями формирования коллатеральных путей венозного оттока в обход тромбированных сегментов, количеством притоков в вене, интенсивностью антеградного кровотока в физиологических условиях, соблюдением пациентом рекомендаций по приему антикоагулянтов, длительностью эластической компрессии, двигательным режимом.

Посттромботический синдром (ПТС) характеризуется постепенным развитием признаков хронической венозной недостаточности. Он формируется у 30—50% пациентов в течение 2 лет после перенесенного проксимального ТГВ [4]. Выраженные структурные изменения венозной системы нижних конечностей детерминируют развитие статической и динамической венозной гипертензии, сопровождающейся тяжелыми нарушениями венозного оттока, которые проявляются стойким отеком пораженной конечности, прогрессированием трофических расстройств, вплоть до возникновения длительно незаживающих венозных язв. Фиброз остаточных тромботических масс, венозных стенок может распространяться на паравазальную клетчатку, вызывая функциональную обструкцию вен. Патологические изменения глубоких вен при ПТС, как правило, носят распространенный характер и отличаются патологической девальвацией, окклюзией, частичной или полной реканализацией, смешанными поражениями (чередованием окклюзированных

участков венозного русла с реканализованными). Полная реканализация вен наступает редко. В просветах пораженных вен могут определяться остатки редуцированных клапанов либо их отсутствие вследствие полного разрушения или адгезии к венозной стенке.

Наиболее часто хронический обтурирующий тромбоз формируется в тех сегментах венозного русла, в которых магистральная вена на относительно большом протяжении не получает значительных притоков, и в обход этой вены возможно формирование коллатеральных путей оттока. Наиболее слабые темпы реканализации присущи бедренной вене в связи со значительными возможностями формирования коллатерального венозного оттока по глубокой вене бедра, мышечным и поверхностным венам. В то же время в венозных сегментах, для которых интенсивный кровоток является нормой, при большом количестве притоков, меньших анатомических возможностях для формирования коллатеральных путей оттока, влиянии сокращений скелетной мускулатуры темпы реканализации более интенсивны: это подколенная и общая бедренная вены.

Поражение глубоких вен с патологическим вертикальным рефлюксом приводит к изменениям основных коллатеральных путей оттока крови в виде вторичной варикозной трансформации и распространенной клапанной недостаточности поверхностных и перфорантных вен.

Дуплексное сканирование бассейнов нижней и верхней полых вен является ведущей методикой диагностики тромбозов, их исходов и ПТС. Осмотр производится в 2D-режиме и режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) для описания состояния и локализации тромботических масс, активации путей коллатерального оттока. Функциональные пробы (Вальсальвы, проксимальной и дистальной мануальной мышечной компрессии, компрессии вены датчиком), выполненные в режимах ЦДК и спектральной доплерографии, направлены как на оценку проходимости вен, состоятельности их клапанного аппарата, так и на оценку процессов реканализации.

При окклюзивной форме острого и подострого тромбозов расширенная вена заполнена относительно однородными гипозоногенными тромботическими массами, по эхоструктуре практически не отличающимися от неизмененного просвета вены. В диагностике чрезвычайно важна проба компрессии вены датчиком, выполняемая в поперечной плоскости сканиро-

вания. При окклюзирующем тромбозе просвет вены на высоте компрессионной пробы не изменяется, проба является высоко чувствительной к любому виду тромбоза [2—4].

При окклюзирующей форме хронического тромбоза и ПТС просвет вены заполнен неоднородными по эхогенности организованными массами, диаметр вены обычно уменьшен по сравнению с артерией. Просвет вены ригидный, не меняется при дыхании, отсутствует передаточная пульсация. Важным диагностическим критерием окклюзивного поражения является отсутствие компрессируемости вены датчиком. Иногда в случае хронического окклюзивного тромбоза вена может не проследиваться по всей длине, сливаясь с паравазальными тканями. Отсутствует заполнение просвета глубоких вен цветом в режиме ЦДК, стимулированный антеградный кровоток при пробе дистальной компрессии не определяется.

При частичной реканализации тромботического поражения в просвете вены выявляются слоистые структуры умеренной и высокой эхогенности, элементы тяжести, перекрывающие часть просвета вены. Компрессия датчиком не дает полного смыкания стенок вены. Спонтанный кровоток может не регистрироваться, при пробе дистальной мануальной мышечной компрессии на цветовой картограмме в режиме ЦДК отображаются дефекты заполнения просвета вены цветом, кровоток носит разнонаправленный, «мозаичный» характер. Типично нарушение организованности антеградного кровотока с признаками турбулентности. В перфорантных венах определяется инверсия цветовой картограммы потока. Результаты проб Вальсальвы, проксимальной и дистальной мануальной мышечной компрессии, выполняемых в режиме спектральной доплерографии, указывают на недостаточность стволовых клапанов глубоких вен в местах перенесенного тромбоза, поверхностных вен, играющих роль коллатералей, перфорантных вен.

В паравазальных мягких тканях, зонах недостаточных перфорантных вен, зажившей или активной венозной язвы определяются признаки липодерматосклероза, нередко с петрификацией.

Объективная оценка процессов реканализации ТГВ важна как на этапе стационарного лечения, так и при динамическом наблюдении пациента на амбулаторно-поликлиническом уровне, при выборе тактики оказания медицинской помощи пациентам с острым, подострым и

рецидивирующим тромбозами, ПТС. Для унификации ультразвуковой оценки выраженности реканализации тромботических масс при венозном тромбозе необходимо применение пробы компрессии вены датчиком. Для удобства описания процессов реканализации целесообразным является выделение незначительно выраженной реканализации, частичной реканализации с оценкой процента восстановления проходимости просвета вен, полной реканализации. Ниже рассматриваются ультразвуковые признаки, значимые для оценки восстановления проходимости просвета вен.

**Незначительно выраженная реканализация.** На стадии острого, подострого ТГВ при незначительно выраженной или начальной реканализации тромботических масс просвет вены увеличен по сравнению с артерией; в режиме ЦДК спонтанный антеградный кровоток может не определяться или лоцируются единичные разобщенные потоки крови. При пробе дистальной мануальной мышечной компрессии значительного усиления антеградного кровотока не происходит, сохраняются единичные разобщенные потоки крови. При компрессии датчиком диаметр вены практически не изменяется.

На стадии ПТС при незначительной, слабой реканализации, когда тромботические массы замещаются плотной соединительной тканью, вена уменьшается в диаметре, иногда значительно, по сравнению с непораженной контралатеральной веной и одноименной артерией. Просвет выполнен неоднородными структурами, которые плохо дифференцируются от окружающих тканей. В режиме ЦДК лоцируются единичные разобщенные антеградные потоки, при пробе дистальной мануальной мышечной компрессии значительного усиления антеградного кровотока не происходит. Диаметр вены при компрессии датчиком практически не изменяется.

**Частичная реканализация.** В 2D-режиме выявляются остаточные, пристеночно фиксированные организованные тромботические массы, элементы фиброзной тяжистости. Спонтанный кровоток в режиме ЦДК может не определяться, или регистрируются разнонаправленные разобщенные антеградные потоки, занимающие часть просвета сосуда. При пробе дистальной мануальной мышечной компрессии (сгибание и разгибание стопы) происходит усиление антеградного кровотока, лоцируются хаотичные, с признаками турбуленции потоки

крови, заполняющие часть просвета вены. При компрессионной пробе диаметр частично реканализованной вены уменьшается, однако полного смыкания стенок вены не происходит.

При пробах проксимальной мануальной мышечной компрессии, Вальсальвы в глубоких венах с частичной реканализацией тромботических масс регистрируется ретроградная волна кровотока, в режиме спектральной доплерографии – патологический рефлюкс протяженностью более 500 мс вследствие посттромботической девальвуляции.

Для оценки степени выраженности и динамики процесса реканализации тромботических масс необходимо провести пробу компрессии вены датчиком в поперечной плоскости сканирования в 2D-режиме и рассчитать степень восстановления проходимости просвета вены в процентах относительно диаметра. Для этого определяют отношение разности величин внутрипросветных диаметров вены вне компрессии датчиком ( $D_1$ ) и на высоте компрессионной пробы ( $D_2$ ) к величине диаметра вены вне компрессии ( $D_1$ ), выраженное в процентах (рис. 1, 2) [1].

Степень восстановления просвета вены рассчитывается по формуле

$$(D_1 - D_2) / D_2 \cdot 100\%.$$

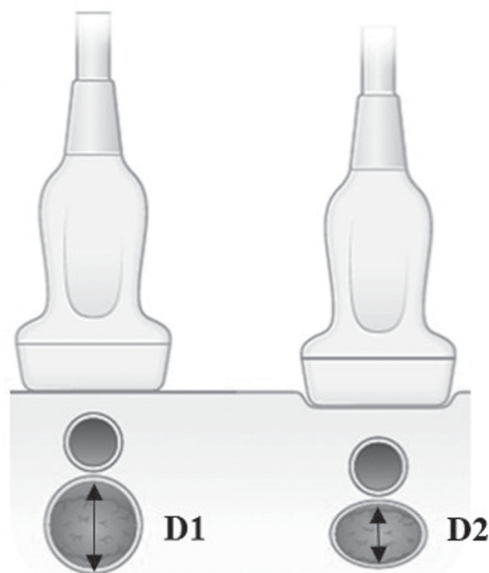


Рис. 1. Схема методики определения реканализации тромботических масс в просвете вены при остром, подостром тромбозе и ПТС:  $D_1$  — внутрипросветный диаметр вены с тромботическими массами в просвете в поперечной плоскости сканирования вне компрессии вены датчиком;  $D_2$  — диаметр вены на высоте компрессионной пробы

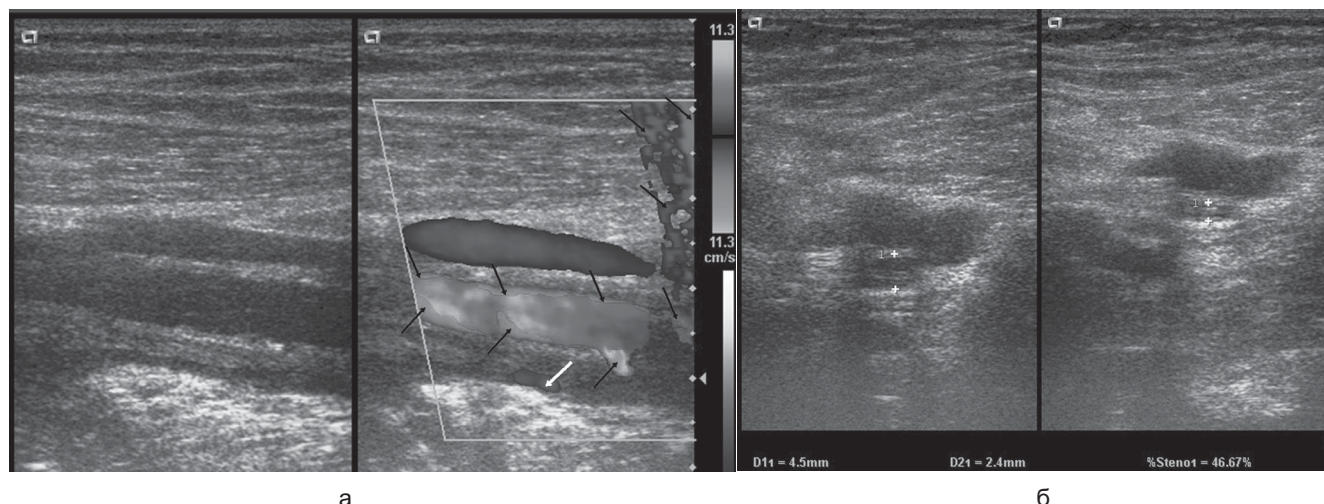


Рис. 2. ПТС: а — остаточные тромботические массы в просвете одной из удвоенных бедренных вен (белая стрелка); стимулированный пробой дистальной компрессии кровоток в частично реканализованной вене определяется в виде единичного потока (черные стрелки), противоположного по направлению к кровотоку в непораженной второй бедренной вене, располагающейся более поверхностно по отношению к бедренной артерии; б — при пробе компрессии вены датчиком установлено, что степень восстановления проходимости просвета составляет 47%

**Полная реканализация тромботических масс.** Характерно восстановление проходимости вены в полном объеме, в значительной степени — эластичность стенок, отсутствие на них наложений и наличие клапанной недостаточности как следствие перенесенного тромбоза. Просвет вены полностью смыкается при компрессии датчиком, заполнение цветом в режиме ЦДК полное. При пробе проксимальной мануальной мышечной компрессии или пробе Вальсальвы регистрируется ретроградная волна кровотока, в режиме спектральной доплерографии — патологический рефлюкс протяженностью более 500 мс.

Таким образом, ультразвуковое исследование с применением всего комплекса функциональных проб является эффективным методом диагностики, позволяющим на этапе стационарного лечения острого венозного тромбоза, при динамическом наблюдении пациента на амбулаторно-поликлиническом уровне и при ПТС контролировать выраженность процессов реканализации тромботических масс.

#### Контактная информация:

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

Конфликт интересов отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жерко О. М. Ультразвуковая диагностика патологии сосудов забрюшинного пространства и нижних

конечностей. Учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО; 2018. 287 с.

2. Жерко О. М. Ультразвуковая диагностика патологии сосудов. Практическое руководство для врачей. Минск: ФУАинформ; 2013. 438 с.

3. Баешко А. А., Тихон С. Н. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. Методические рекомендации. Минск: Доктор Дизайн; 2008. 52 с.

4. Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W., et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal*. 2018; 39(47): 4208—18. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehx003/3002647>.

#### REFERENCES

1. Zherko O. M. *Ultrasound diagnosis of vascular pathology of retroperitoneal space and lower limbs*. Minsk: BelMAPO; 2018. 287 s. (in Russian)

2. Zherko O. M. *Ultrasound diagnosis of vascular pathology. A practical guide for doctors: FUAinform*; 2013. 438 s. (in Russian)

3. Baeshko A. A., Tikhon S. N. *Chronic venous insufficiency of the lower extremities. Guidelines*. Minsk: Doktor Dizajn; 2008. 52 s. (in Russian)

4. Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W., et al. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function*. *Eur. Heart J*. 2018; 39(47): 4208—18. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehx003/3002647>.

Поступила 06.09.18.

Принята к печати 24.09.18.





## ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**1148. A US National Study of the Association between income and Ambulance Response Time in Cardiac Arrest.** Национальное исследование США по определению связи между уровнем дохода пациента и временем реагирования службы скорой помощи при остановке сердца. Проведен анализ лечения 63 600 пациентов с остановкой сердца, которые были доставлены в стационар в 2017 г. Время оказания неотложной медицинской помощи пациентам из самых бедных районов составило на 10% больше по сравнению с пациентами из самых богатых районов (37,5 против 43,0 мин). Установлено, что 4,4-минутная задержка приводит к увеличению смертности на 13%. Исследование подтвердило прямую связь между социально-экономическим статусом пациентов и доступностью догоспитальной помощи.



**1149. Present and future of emergency surgery as independent specialty in Italy: is the rescue surgery turning the underdog into a hero? Настоящее и будущее неотложной хирургии как отдельной специальности в Италии: спасательная операция по превращению неудачника в героя?** Экстренная хирургия традиционно считается самостоятельной специальностью общей хирургии. Концепция экстренной хирургии базировалась на трех дисциплинах: экстренная хирургия, травматология и реанимация. В последнее время выделяется четвертый раздел — хирургия спасения (surgical rescue). Данный термин начал применяться в Соединенных Штатах и отражает высококвалифицированную хирургическую помощь для устранения осложнений (послеоперационных, раневых, неконтролируемого сепсиса и острой кишечной непроходимости) при лечении сложных случаев с плохими прогностическими результатами. Для обучения специалистов по устранению послеоперационных осложнений необходима специальная подготовка. Ожидается, что общественное мнение поднимет престиж хирургов, занимающихся экстренной хирургией, в восприятии медработников.



**1150. Questions for Artificial Intelligence in Health Care. Вопросы искусственного интеллекта в здравоохранении.** Искусственный интеллект (ИИ) — область компьютерных наук, целью которой является имитация человеческого интеллекта с помощью компьютерных систем. ИИ лучше всего использовать для построения выводов при анализе больших объемов данных, которые позволяют алгоритмам ИИ «учиться». С помощью соответствующих данных могут быть идентифицированы тонкие и сложные ассоциации, которые недоступны при традиционных аналитических подходах, таких как множественные небольшие изменения на компьютерной томографии грудной клетки, которые в совокупности указывают на пневмонию, риск развития рака молочной железы. В развитие ИИ привлекаются огромные инвестиции в надежде на эффективность и предполагаемые сокращения затрат. ИИ является перспективным инструментом в области здравоохранения, и необходимо продолжать усилия по внедрению таких инноваций в оказание медицинской помощи.



**1151. Obstetric trauma guideline. Клиническое руководство по акушерской травме.** Разработано для медицинского персонала, оказывающего медицинскую помощь пациентам с акушерскими травмами в США. Основные положения руководства следующие: пациенты с акушерской травмой требуют междисциплинарной помощи как для матери, так и будущего ребенка. Незначительная травма может привести к осложнениям, поэтому требует тщательного контроля и лечения. Нормальные физиологические изменения беременности влияют на клиническую оценку и ведение пациентов при акушерской травме. Пациенты с акушерской травмой нуждаются в контроле и уменьшении синдрома аортокавальной компрессии. Раннее лечение акушерской травмы направлено на восполнение объема циркулирующей крови, поддержание оксигенации тканей и предотвращение переохлаждения.



**1152. Addressing Health-Related Misinformation on Social Media. Рассмотрение медицинской дезинформации в социальных сетях.** Социальные медиа создают беспрецедентные условия для распространения информации, оказывают влияние на мнение общественности. Создана информационная экосистема, заполненная множеством мнений, правдивой и ложной информацией и большим количеством данных по многим проблемам. В интернете ложь распространяется быстрее и легче, чем правда, особенно в области медицины, где часто присутствует ложная, неточная или неполная специальная информация. В результате здравоохранение оказывается уязвимым перед нападками общественности. Эти тенденции усиливаются при недоверии пациентов к медучреждениям. В США только 36% людей доверяют существующей медицинской системе. Экспертам в области медицины, общественного здравоохранения, социальных наук и информатики необходимо начать совместную работу в рамках междисциплинарных исследований для решения проблемы дезинформации в области здравоохранения. Для отслеживания распространения дезинформации должны широко внедряться инновационные методы, включая обработку данных, анализ социальных сетей и онлайн-эксперименты.



**1153. Cost-effectiveness analysis in cardiac surgery: A review of its concepts and methodologies. Анализ экономической эффективности в кардиохирургии: обзор концепции и методологии.** Более 80 млн человек в Соединенных Штатах страдают от различных форм сердечно-сосудистых заболеваний. На их лечение расходуется больше чем 300 млрд долларов. С увеличением расходов на здравоохранение экономическая эффективность все чаще признается как важный компонент для оценки эффективности новых способов и методов лечения. Анализ, проводимый с 2011 г., определил финансовую эффективность новых и усовершенствованных технологий в кардиохирургии: малоинвазивных и гибридных процедур реваскуляризации, транскатетерной замены аортального клапана, клипирование митрального клапана, внутриаортальной баллонной контрапульсации, системы вспомогательного кровообращения, приборов для устранения предсердной фибрилляции. Минимально инвазивные процедуры значительно расширяют показания к лечению. Кардиохирургические вмешательства имеют высокие первоначальные затраты, которые компенсируются долгосрочными выгодами, связанными с выживанием пациентов, увеличением качества жизни и сокращением заболеваемости.



Подготовил Ю. Г. Дегтярев



<sup>1</sup>А. А. ГАВРУСЕВ, <sup>1</sup>А. В. СТРОЦКИЙ, <sup>2</sup>Н. Н. ПОЛЕЩУК

## ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО УРЕТРОПРОСТАТИТА ПРИ СОЧЕТАННОЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Проанализировать результаты лечения пациентов с хроническим уретропростатитом (ХУП) и сочетанной урогенитальной инфекцией.

**Материал и методы.** Проведено обследование и лечение 150 пациентов с рецидивирующим уретропростатитом, ассоциированным с сочетанной урогенитальной инфекцией (хламидийная, трихомонадная, герпесвирусная), выявленной методами углубленной лабораторной диагностики. В контрольную группу вошли 45 пациентов с ХУП, которым проведены стандартное бактериологическое обследование и антибиотикотерапия.

**Результаты.** Разработанная комплексная этапная терапия включала использование этиотропных препаратов (противовирусные, антипротозойные и антихламидийные антибиотики) в сочетании с местным лечением. При анализе результатов применения разработанной терапии и антибактериального лечения по данным стандартного бактериологического посева отмечено снижение в 2,8 раза количества рецидивов уретропростатита в течение года у пациентов основной группы по сравнению с контрольной.

**Заключение.** Комплексная этиотропная терапия была более эффективна, чем стандартная антибиотикотерапия ХУП, что позволяет рекомендовать ее для клинического применения.

**Ключевые слова:** хронический уретропростатит, урогенитальная инфекция, этиотропная терапия.

**Objective.** To analyze the outcomes of treating patients with chronic urethrostatis (CUP) combined with urogenital infection.

**Materials and methods.** One hundred and fifty patients suffering from relapsing urethrostatis associated with concomitant urogenital (chlamydial, trichomonadal, herpes virus) infection identified by profound laboratory tests were examined. The control group was formed of 45 patients with CUP performed conventional bacteriologic tests and administered antibiotic therapy.

**Results.** The complex step-by-step therapy developed included administration of etiotropic agents (antiviral, antiprotozoal, and antichlamydial antibiotics) combined with local therapy. The results of the therapy developed and of the antibacterial therapy prescribed taking into account the standard bacteriologic tests data were analyzed and the urethrostatis relapses were found to occur during a year 2.8 times rarer in the basic group than in the control group.

**Conclusion.** The complex etiotropic therapy was more efficient than the conventional CUP antibiotic therapy allowing recommend it for clinical use.

**Key words:** chronic urethrostatis, urogenital infection, etiotropic therapy.

HEALTHCARE. 2019; 1: 18—22.

ETIOTROPIC THERAPY OF CHRONIC URETHRA PROSTATITIS COMBINED WITH UROGENITAL INFECTION

A. A. Gavrusev, A. V. Strotskiy, N. N. Poleshchuk

Хронический уретропростатит (ХУП) — это воспаление ткани предстательной железы и мочеиспускательного канала, которое выявляется у 8—40% мужчин, преимущественно в возрасте 20—50 лет. Течение уретропростатита может проявляться болевым и дизурическим симптомами, снижающими качество жизни, с сопутствующими осложнениями (эректильная дисфункция, реактивный артрит). ХУП часто сочетается с нарушениями репродуктивной функции и в 40—50% случаев может являться причиной бесплод-

ного брака, что придает уретропростатиту социальную значимость [1, 2]. Несмотря на применение различных методов терапии ХУП, рецидивы заболевания наступают в 30—70% случаев. Вероятной причиной ХУП являются возбудители, передаваемые половым путем [3, 4]. Проблема лечения ХУП, ассоциированного с вирусной, протозойной и другой небактериальной инфекцией, заключается в отсутствии схем использования препаратов различных групп, последовательности и длительности их применения.

Основной причиной неудач в терапии ХУП следует считать невозможность выявления в большинстве случаев этиологического фактора заболевания. Среди причин, затрудняющих лечение ХУП, могут быть особенности анатомического строения простаты (мышечно-железистая структура, сложная сосудистая сеть), которые препятствуют созданию достаточных концентраций лекарственных средств в ткани органа, наличие недренированных очагов воспаления в ацинусах железы. Большое значение имеет и возрастающая устойчивость возбудителей к антибиотикам, формирование колоний микроорганизмов — биопленок [6]. Все это приводит к необходимости поиска других, более эффективных, методов лечения. Вероятной причиной так называемого хронического абактериального простатита являются труднокультуриваемые микроорганизмы, которые не определяются стандартными лабораторными методами. Из них наиболее значимыми в урологической практике являются такие возбудители, как *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, вирусы семейства *Herpesviridae* [4, 7—9], что подтверждается проведенными исследованиями.

Целью настоящей работы являлась разработка рекомендаций по лечению и оценка его результатов у пациентов с ХУП и сочетанной урогенитальной инфекцией, выявленной методами углубленной лабораторной диагностики.

### Материал и методы

Проведено обследование и лечение 150 пациентов с рецидивирующим ХУП, ассоциированным с сочетанной урогенитальной инфекцией (УГИ). Все пациенты страдали ХУП более года и проходили ранее неоднократные (два и более) курсы антибиотикотерапии по поводу рецидивов заболевания. Для выявления этиологических факторов ХУП применяли методику углубленного лабораторного обследования [5]. Мазок-соскоб из уретры, секрет предстательной железы (СПЖ) у всех пациентов исследовали несколькими методами: цитологическим (окраска по Романовскому — Гимзе), культуральным (культура клеток McCoу и питательная среда для выделения трихомонад), иммунологическим (РИФ, ИФА), электронно-микроскопическим. Диагностику УГИ осуществляли, основываясь на принципах доказательной лабораторной диагностики: учитывали совпадающие результаты не менее двух лабораторных мето-

дов. В случаях торпидного течения хламидиоза, трихомониаза, малого количества возбудителей в исследуемом материале применяли методику предварительного культурального накопления возбудителя с последующей идентификацией его цитологическим методом и ПЦР. Сочетанная инфекция у наблюдаемых пациентов до лечения имела следующий характер: *C. trachomatis* выделена во всех случаях заболевания, из них у 22 (14,7%) пациентов в виде моноинфекции; *T. vaginalis* — у 128 (85,3%), из них у 69 (46,0%) как хламидийно-трихомонадная инфекция; вирусы семейства *Herpesviridae* (вирус простого герпеса) 1-го, 2-го типов, цитомегаловирус (ЦМВ) — у 59 (39,3%), которые всегда выделялись как сочетанная инфекция. До и после лечения проводили анкетирование по шкале суммарной оценки симптомов хронического простатита, где в баллах учитывали дизурию, боли, патологические выделения из уретры, качество жизни (СОС-ХП по Лорану — Сегалу), то есть определяли клинический индекс хронического простатита (КИ-ХП) [14]. Для обследования пациентов использовали инструментальные методы (УЗИ простаты, уретроскопия по показаниям). При сочетанной УГИ лечение ХУП проводили с учетом этиологических факторов. Результаты этиотропной терапии сравнивали с традиционным лечением в контрольной группе пациентов (45 человек с рецидивирующим ХУП), антибиотики которым назначали после стандартного бактериологического посева секрета простаты. Эффективность терапии в исследуемых группах определяли по изменениям клинических и лабораторных показателей: выраженности болевого и дизурического синдромов, качества жизни (снижение КИ-ХП), уменьшению количества лейкоцитов в мазке из уретры и СПЖ, количества рецидивов ХУП в течение 12 мес после лечения.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением параметрических и непараметрических методов с помощью программы STATISTICA 6.0.

### Результаты и обсуждение

На основании результатов углубленного бактериологического обследования и особенностей клинической картины заболевания были разработаны и рекомендованы следующие подходы к терапии ХУП и сочетанной УГИ.

**Патогенетическую терапию** проводили при слабовыраженном воспалительном процессе в уретре и предстательной железе (лейкоциты в мазке из уретры менее 5 и в секрете простаты менее 20). Использовали витамины группы В, препараты цинка, антиоксиданты, физиотерапию. При торпидно протекающих уретритах применяли инстилляции, бужирование, тампонады уретры (с лидазой, синтомицином и др.) [15]. Использовали 2% колларгол для инстилляций, массаж уретры на буже через 2—3 сут. Необходимость применения местных методов терапии диктуется возрастающей резистентностью возбудителей к антибиотикам и неудачами при предыдущих курсах лечения. Местная терапия способствует увеличению кровотока в уретре и дренированию желез Литтре, в которых по данным уретроскопии определялись ограниченные очаги воспаления (литтреиты) [17].

**Этиотропная терапия.** *Противовирусная терапия.* При клинических проявлениях генитального герпеса (везикулезные высыпания, воспалительный тип мазка из уретры, СПЖ), выделении вирусов генитального герпеса, ЦМВ, выявлении специфических IgM или увеличении титров специфических IgG назначали ацикловир, валацикловир, гроприносин. При неврологических проявлениях вирусной инфекции (парестезии, боли по ходу нервов) применяли комплекс витаминов группы В внутримышечно. Вопрос о целесообразности проведения специфического противовирусного лечения при выделении вирусов из уретры и простаты при отсутствии клинических проявлений остается открытым. Вероятно, в таких случаях лечение можно ограничить применением интерферонов и их индукторов, а также растительных иммуномодуляторов.

*Противотрихомонадное лечение.* Актуальность проблемы лечения пациентов с трихомонозом обусловлена тем, что возбудитель *T. vaginalis* может не только изменять свои биологические и морфологические свойства, но и становиться резистентным к препаратам нитроимидазолового ряда [10—13]. Проведенные исследования показали, что 6,9—58,7% изолятов *T. vaginalis* были устойчивы к антипаразитарным препаратам, причем наибольшая резистентность отмечена к метронидазолу [16]. По данным исследований, комбинация препаратов двух групп являлась более эффективной при лечении трихомоноза, чем монотерапия, по-

этому мы применяли 5-нитроимидазолы в сочетании с нитрофуранами: тинидазол, орнидазол или ниморазол и нифурател или фуразолидон. При рецидивирующем трихомонозе и указании на лечение метронидазолом в анамнезе, противотрихомонадную терапию назначали курсами по 7—10 сут с перерывами 3—5 сут, всего 2 курса. Во время первого курса проводили местную терапию. Применяли инстилляции передней и задней уретры гелем метрогила с диоксином или фурацилином, лидазой, кремом нифуратела. При наличии инфильтрата уретры и колликулита применяли тампонады уретры по Вашкевичу с метронидазолом, лидазой, димексидом, которые способствовали созданию высокой концентрации препаратов в очаге воспаления. После курса терапии исследовали мазок из уретры и секрет простаты. Хорошим прогностическим признаком являлась нормализация количества лейкоцитов в исследуемом материале. Через 1—1,5 мес проводили контрольное исследование мазка из уретры и СПЖ культуральным методом на трихомоноз, хламидиоз, герпес, выполняли бактериологический посев секрета. При отрицательном результате обследований на наличие *T. vaginalis* и выявлении хламидийной инфекции назначали противохламидийный курс лечения.

*Противохламидийное лечение.* В терапии хламидиоза, согласно клиническим протоколам, применяли джозамицин, доксициклин или азитромицин. Лечение назначали на фоне индукторов интерферона. Если препараты интерферона не были включены в лечение ранее, то их применяли на данном этапе в виде суппозитивов.

В результате проведенного этиотропного лечения у всех 59 (100%) пациентов с герпесвирусной инфекцией при контрольном обследовании вирусы семейства *Herpesviridae* в мазках из уретры и СПЖ не выявлялись, то есть наступила ремиссия генитального герпеса. Полный курс противохламидийного лечения прошли 94 (62,7%) пациента, 34 мужчинам антибиотики для терапии хламидиоза не рекомендованы по причине неэффективности предшествовавшей терапии трихомоноза. Хламидии после лечения элиминированы у 81 (86,2%) пациента. После противотрихомонадной терапии, проведенной 128 пациентам, элиминировать *T. vaginalis* удалось у 81 (63,3%). Таким образом, общая элиминация сочетанной инфекции

Таблица 1

**Клинические проявления у пациентов с элиминацией возбудителей и без нее до и после лечения**

КИ-ХП	Контрольная группа	Группа А	$p_1$ (Т-критерий)	Группа Б	$p_2$ (Т-критерий)
До лечения	16,4±6,9	14,2±6,8	0,1	17,8±7,1	0,4
После лечения	11,9±5,9	7,8±5,5	0,002	12,0±6,8	0,9
Через 3—6 мес после лечения	15,0±7,9	5,2±4,4	0,00001	12,0±5,5	0,1

П р и м е ч а н и я:  $p_1$  — достоверность показателей в группе А по сравнению с таковыми в группе контроля;  $p_2$  — достоверность показателей в группе Б по сравнению с таковыми в группе контроля.

Таблица 2

**Количество лейкоцитов в мазке из уретры и СПЖ у пациентов до и после лечения**

Лейкоциты	Контрольная группа (n=45)	Группа А (n=90)	$p_1$ (критерий Манна — Уитни)	Группа Б (n=60)	$p_2$ (критерий Манна — Уитни)
В мазке из уретры:					
до лечения	6 [3—23]	10 [5—25]	0,1	11 [7—23]	0,06
после лечения	3 [2—10]	2 [2—5]	0,02	7 [4—10]	0,04
В секрете простаты:					
до лечения	25 [15—60]	25 [10—50]	0,5	30 [15—50]	0,8
после лечения	25 [11—42]	9 [4—20]	<0,0001	20 [10—40]	0,1
через 3—6 мес	23 [12—34]	7 [3—10]	0,0001	20 [10—43]	0,9

П р и м е ч а н и я:  $p_1$  — достоверность показателей в группе А по сравнению с таковыми в группе контроля;  $p_2$  — достоверность показателей в группе Б по сравнению с таковыми в группе контроля.

была достигнута у 90 (60,0%) пациентов (группа А), а у 60 (40,0%) (группа Б) достичь ее не удалось.

С целью установления зависимости между эффективностью терапии ХУП и наличием либо отсутствием элиминации возбудителей УГИ проанализированы результаты лечения в группах А, Б и контрольной группе. Улучшение клинической картины ХУП (регрессия болевого и дизурического синдромов, улучшение качества жизни по шкале СОС-ХП), снижение количества лейкоцитов в мазке из уретры и СПЖ, количества рецидивов после лечения в группе А наблюдали статистически значимо чаще, чем в группе Б ( $p=0,00001—0,002$ ). После этиотропного лечения и элиминации возбудителей рецидивы ХУП в течение 12 мес отмечены в 28,9% случаев, в то время как в контрольной группе и в группе Б рецидив уретропростатита наблюдался у 80,0 и 82,2% пациентов соответственно за тот же период. Данные представлены в табл. 1, 2.

**В ы в о д ы**

1. Результаты проведенного углубленного лабораторного обследования и этиотропного лечения пациентов с хроническим уретропростатитом убедительно свидетельствуют о роли хламидийной, трихомонадной и герпесвирусной инфекций в этиологии уретропростатита.

2. Лечение сочетанной урогенитальной инфекции у пациентов с рецидивирующим хроническим уретропростатитом привело к элиминации возбудителей в 60% случаев.

3. После этиотропной терапии и элиминации возбудителей рецидивы хронического уретропростатита развивались в 2,8 раза реже, чем у пациентов после антибактериального лечения, основанного на результатах стандартного бактериологического посева.

4. Число рецидивов хронического уретропростатита у пациентов без элиминации возбудителей достоверно не отличалось от таковых в контрольной группе, в которой проводилось стандартное антибактериальное лечение.

**Контактная информация:**

Гаврусев Андрей Александрович — к. м. н., ассистент кафедры урологии.

Белорусский государственный медицинский университет.

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

Сл. тел.: +375 17 208-63-59.

**Участие авторов:**

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

Сбор и статистическая обработка данных: А. А. Г.

Написание текста: А. А. Г.

Редактирование: А. В. С., Н. Н. П.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Weidner W., Pilatz A., Diemer Th., et al. Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters. *World J. Urol.* 2013; 31: 717—23.

2. Калинина С. Н. Воспалительные заболевания добавочных половых желез у мужчин, обусловленные уро-

генитальной скрытой инфекцией и осложненные бесплодием. Дис. д-ра мед. наук. СПб.; 2003.

3. Krieger J. N., Riley D. E. Prostatitis: what is the role of infection. *International J. Antimicrobial Agents*. 2002; 19: 475—9.

4. Skerk V., Krhen I., Schonwald S., et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *International J. Antimicrobial Agents*. 2004; 24: 53—6.

5. Гаврусев А. А. Диагностика и лечение хронического уретропростатита. Дис. канд. мед. наук. Минск; 2012.

6. Bartoletti R., Cai T., Nesi G., et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J. Urol*. 2014; 32: 737—42.

7. Строчкий А. В., Гаврусев А. А., Рубаник Л. В., Поleshchuk N. N. Является ли абактериальный простатит абактериальным? *Урология*. 2015; 4: 102—7.

8. Абоян И. А., Цурикова Е. Ю. Сравнительная оценка эффективности различных схем лечения больных герпетическим простатитом. *Урология*. 2008; 4: 37—40.

9. Чураков А. А. Хронический простатит, ассоциированный с трихомониазом и хламидиозом: оптимизация обследования и лечения больных и их половых партнеров. Дис. д-ра мед. наук. Саратов; 2007.

10. Soper D. Trichomoniasis: under control or under controlled? *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2004; 190(1): 281—90.

11. Захаркиев Ю. Ф. Этиологическая структура воспалительных заболеваний уrogenитального тракта среди социально адаптированных групп населения и роль *Trichomonas vaginalis* в их возникновении в связи с устойчивостью штаммов возбудителя к действию лекарственных препаратов. Дис. канд. мед. наук. СПб; 2005.

12. Crowell A. L., Sanders-Lewis A. L., Secor W. E. In vitro metronidazole and tinidazole activities against metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003; 47: 1407—9.

13. Cudmore S. L., Delgaty K. L., Hayward-McClelland S. F., et al. Treatment of Infections Caused by Metronidazole-Resistant *Trichomonas vaginalis*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2004; 17: 783—93.

14. Лоран О. Б., Сегал А. С. Система суммарной оценки симптомов при хроническом простатите (СОС-ХП). *Урология*, 2001; 5: 16—9.

15. Дмитриев Г. А., Суч Н. И. Мочеполовой трихомониаз (клинико-лабораторное обследование и ведение пациентов). Москва: Медицинская книга; 2005.

16. Гаврусев А. А., Рубаник Л. В., Строчкий А. В., Поleshchuk N. N. Чувствительность *Trichomonas vaginalis* к антипротозойным препаратам у пациентов с хроническим уретропростатитом. Сборник работ 2-го съезда урологов Республики Беларусь. 2013; 15—7.

17. Гаврусев А. А., Строчкий А. В., Поleshchuk N. N. Хронический уретропростатит. Современные методы диагностики и лечения: монография. Гродно: ГрГМУ, 2017. 112 с.

2. Kalinina S. N. Inflammatory diseases of additional gonads in men, caused by urogenital latent infection and complicated by infertility: diss. Sankt-Peterburg; 2003. (in Russian)

3. Krieger J. N., Riley D. E. Prostatitis: what is the role of infection. *Intern. J. Antimicrob. Agents*. 2002; 19: 475—9.

4. Skerk V., Krhen I., Schonwald S., et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Intern. J. Antimicrob. Agents*. 2004; 24: 53—6.

5. Gavrusev A. A. Diagnosis and treatment of chronic urethroprostatitis: diss. Minsk; 2012. (in Russian)

6. Bartoletti R., Cai T., Nesi G., et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J. Urol*. 2014; 32: 737—42.

7. Strotskiy A. V., Gavrusev A. A., Rubanik L. V., Poleshchuk N. N. Is a bacterial prostatitis bacterial? *Urologiya*. 2015; 4: 102—7. (in Russian)

8. Aboyan I. A., Tsurikova E. Yu. Comparative evaluation of the effectiveness of various treatment regimens for patients with herpetic prostatitis. *Urologiya*. 2008; 4: 37—40. (in Russian)

9. Churakov A. A. Chronic prostatitis associated with trichomoniasis and chlamydia: optimization of examination and treatment of patients and their sexual partners: diss. Saratov; 2007. (in Russian)

10. Soper D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2004; 190(1): 281—90.

11. Zakharkiv Yu. F. The etiological structure of inflammatory diseases of the urogenital tract among socially adapted groups of the population and the role of *Trichomonas vaginalis* in their occurrence in connection with the resistance of strains of the pathogen to the action of medications: diss. Sankt-Peterburg; 2003. (in Russian)

12. Crowell A. L., Sanders-Lewis A. L., Secor W. E. In vitro metronidazole and tinidazole activities against metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003; 47: 1407—9.

13. Cudmore S. L., Delgaty K. L., Hayward-McClelland S. F., et al. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2004; 17: 783—93.

14. Loran O. B., Segal A. S. The system of summary evaluation of the symptom in chronic prostatitis (SOS-CP). *Urologiya*, 2001; 5: 16—9. (in Russian)

15. Dmitriev G. A., Syuch N. I. Genitourinary Trichomoniasis (Clinical and Laboratory Examination and Management of Patients). Moscow: Meditsinskaya kniga; 2005. (in Russian)

16. Gavrusev A. A., Rubanik L. V., Strotskiy A. V., Poleshchuk N. N. The sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to antiprotozoal drugs in patients with chronic urethroprostatitis. Proceedings of the 2nd congress of urologists of the Republic of Belarus. 2013; 15—7. (in Russian)

17. Gavrusev A. A., Strotskiy A. V., Poleshchuk N. N. Chronic Urethroprostatitis. Modern Methods of Diagnosis and Treatment. Grodno: GrGMU; 2017. 112 s. (in Russian)

## REFERENCES

1. Weidner W., Pilatz A., Diemer Th., et al. Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters. *World J. Urol*. 2013; 31: 717—23.

Поступила 11.07.18.

Принята к печати 28.09.18.

<sup>1</sup>Л. Б. ПАРХОМЕНКО, <sup>1</sup>Н. И. КРУТИЛИНА, <sup>2</sup>О. В. КРАСЬКО

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ НЕТРАДИЦИОННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Повысить эффективность химиолучевого лечения в режиме динамического ускоренно-го гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом у пациентов с местнораспространенным раком полости рта, языка и глотки.

**Материал и методы.** В рандомизированное проспективное клиническое исследование включены 280 мужчин с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, языка и глотки III и IV A, B стадии. После оценки соответствия критериям включения в исследование все пациенты рандомизированы на основную и контрольную группы. В основной группе облучение проводили с использованием разработанного метода лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом. В контрольной применяли лучевую терапию с классическим режимом фракционирования дозы излучения. Проведен сравнительный анализ общей и канцерспецифической выживаемости пациентов.

**Результаты.** Выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) показателей 5-летней общей и канцерспецифической выживаемости пациентов основной (соответственно  $46,2 \pm 5$  и  $59 \pm 5\%$ ) и контрольной групп (соответственно  $20,9 \pm 4$  и  $23,5 \pm 4\%$ ).

**Заключение.** Химиолучевое лечение с облучением в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом является эффективным методом лечения пациентов с местнораспространенным раком орофарингеальной зоны.

**Ключевые слова:** рак полости рта, языка и глотки, химиолучевая терапия с нетрадиционным режимом фракционирования, общая и канцерспецифическая выживаемость.

**Objective.** To increase the efficiency of chemoradiotherapy with dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost for locally advanced cancer of the oral cavity, tongue, pharynx.

**Materials and methods.** A randomized clinical trial included 280 men with squamous cell carcinoma of the oral cavity, tongue, or pharynx III and IVA, B stages. After assessing compliance with the inclusion criteria, all patients were randomized to the main and control groups. In the main group, chemoradiotherapy was performed with dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost. In the control group, the conventional chemoradiotherapy was used. A comparative analysis of the patients' overall and cancer specific survivals was carried out.

**Results.** Statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) between the groups with the 5-year overall and cancer specific survivals in the main group ( $46.2 \pm 5\%$  and  $59 \pm 5\%$  respectively) and in the control group ( $20.9 \pm 4\%$  and  $23.5 \pm 4\%$  respectively) were sound.

**Conclusion.** The best results in managing patients for locally advanced cancer of the oropharyngeal zone were obtained when radiotherapy with dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost was applied.

**Key words:** cancer of the oral cavity, tongue and pharynx, chemoradiotherapy with altered fractionation, overall and cancer specific survival.

HEALTHCARE. 2019; 1: 23—30.

LONG-TERM RESULTS OF CHEMORADIO THERAPY WITH ALTERED FRACTIONATION FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CANCER OF OROPHARYNGEAL ZONE

L. B. Parkhomenko, N. I. Krutilina, O. V. Krasko

Лучевая терапия местнораспространенного (III—IV стадия) рака слизистой оболочки полости рта, языка и глотки занимает прочные позиции в консервативном лечении этой сложной патологии и не теряет своей актуальности в настоящее время. Решение данной проблемы усложняется из-за биологических особенностей опухоли, для которой характерным является инфильтративный рост и быстрое распространение на рядом лежащие жизненно важные органы, отвечающие за питание, речь и дыхание,

а также раннее лимфогенное метастазирование. За счет этого у подавляющего большинства пациентов диагностируются поздние стадии опухолевого процесса с тяжелым клиническим течением, что ограничивает использование радикальных методов лечения и является причиной высокой летальности — около 40% пациентов умирают в первый год от момента установления диагноза [1]. Невысокими оказались результаты применения лучевой терапии в качестве самостоятельного метода лечения [2, 3].

В конце прошлого столетия были начаты исследования по использованию различных схем химиотерапии и последовательности введения химиопрепаратов относительно лучевой терапии. Оптимальным подходом, целесообразность которого подтверждена повышением эффективности лечения, оказалось применение одновременно химиолучевой терапии с внутривенным введением цисплатина [3]. Однако при этом улучшение результатов лечения сопровождалось возникновением явлений токсичности для окружающих здоровых тканей, что заставило искать новые подходы к лечению этой патологии.

Значимым этапом развития лучевой терапии явились разработки новых режимов фракционирования дозы излучения, основанные на знаниях о радиобиологических различиях опухоли и нормальной ткани. Анализ результатов рандомизированных исследований показал существенное повышение эффективности лучевой терапии без усиления лучевых реакций нормальных тканей при адекватно подобранном варианте дробления дозы излучения [4—6]. Таким вариантом при консервативном лечении плоскоклеточного рака органов головы и шеи оказался режим гиперфракционирования дозы излучения с использованием 2 фракций в день с 6-часовым перерывом между фракциями и разовой очаговой дозой, которая меньше, чем при классическом режиме фракционирования, благодаря чему снижается вероятность развития поздних лучевых осложнений [7]. Однако при такой схеме подведения дозы излучения увеличивается общее время облучения, что приводит к ускоренной репопуляции в опухоли во время курса. Это делает необходимым подведение еще большей суммарной дозы на опухоль, которая будет выше допустимой дозы для окружающих нормальных тканей.

С целью преодоления ускоренной опухолевой репопуляции при лучевой терапии опухолей головы и шеи разрабатываются методики ускоренного гиперфракционирования для максимального повреждения быстро делящихся клоногенных клеток рака.

Результаты международных клинических испытаний RTOG [8] подтверждают наличие улучшений (локарегионарный контроль и безрецидивная выживаемость) при лучевом лечении с ускоренным фракционированием дозы и с одновременным бустом на опухоль. Однако при существенном сокращении общего времени курса лучевой терапии за счет увеличения

разовой очаговой дозы наблюдается увеличение острых лучевых реакций нормальных тканей. В этом случае лучше использовать дневное дробление дозы с интервалом не менее 6 ч для эффективной репарации радиационных повреждений нормальных тканей. Кроме того, при ускоренных режимах фракционирования с уменьшением общего времени лечения ранние лучевые реакции нормальных тканей III—IV степени не успевают развиваться, что дает возможность подвести к опухоли полную запланированную дозу без вынужденных перерывов на ликвидацию лучевых осложнений.

Поиск путей повышения эффективности и снижения токсичности химиолучевого лечения пациентов с местнораспространенным раком органов головы и шеи явился основанием для разработки нового режима фракционирования дозы излучения в нашем исследовании.

### Материал и методы

Рандомизированное проспективное мультицентровое клиническое исследование проводили в 2009—2013 гг. Пациентов отбирали на базе двух учреждений — РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова и Гомельский областной клинический онкологический диспансер. Протокол исследования и программа рандомизации утверждены на заседании ученого совета РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Здесь же проходила рандомизация пациентов.

Критерии включения в исследование: гистологическое подтверждение диагноза плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, языка, ротоглотки и гортаноглотки; III или IV A, B стадия опухолевого процесса; наличие измеряемой опухоли (по данным КТ с контрастированием и/или МРТ); показатель функционального состояния по шкале Карновского не менее 70%; отсутствие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, а также отсутствие в анамнезе лучевой терапии области головы и шеи и/или курсов химиотерапии по поводу другого злокачественного заболевания.

В исследование включены 280 пациентов мужского пола в возрасте 35—70 лет. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

После рандомизации в контрольную группу включен 141 пациент в возрасте 35—70 лет, в основную группу — 139 пациентов в возрасте 40—69 лет.



Пациентам основной группы дистанционную конформную лучевую терапию проводили в течение 5 нед. В первые 3 нед курса к опухоли и регионарным лимфатическим узлам шеи подвели разовую очаговую дозу (РОД) 1,2 Гр дважды в день в режиме гиперфракционирования. В течение следующих 2 нед применяли режим ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом и подведением РОД 1,8 Гр к вышеописанной зоне в первую дневную фракцию и через 6 ч во вторую фракцию — РОД 1,6 Гр локально на опухолевые очаги. Суммарная очаговая доза (СОД) на зоны субклинического распространения составила 54 Гр, на опухоль — 70 Гр. Рассчитанная с помощью линейно-квадратичной модели биологически эффективная доза (BED) лучевого воздействия на клетки опухоли составила 81,7 Гр, на регионарные лимфатические узлы — 62,5 Гр; она намного выше BED стандартного курса лучевой терапии (соответственно 62,0 и 44,3 Гр). Одновременно с лучевой терапией в 1-е и 22-е сутки облучения внутривенно вводили цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>.

Пациентам контрольной группы проводили дистанционную конформную лучевую терапию в классическом режиме фракционирования в течение 7 нед, 1 раз в сутки, 5 раз в неделю, РОД 2 Гр до СОД 70 Гр на первичный очаг и в СОД 50—60 Гр на регионарные лимфатические узлы с введением цисплатина в 1, 22 и 43-е сутки облучения.

Первичной переменной исследования была выбрана канцерспецифическая выживаемость (КСВ), конечной точкой которой являлось такое событие, как смерть от основного заболевания. Расчет проводили от даты включения пациента в исследование до момента смерти от основного заболевания. При расчете КСВ игнорировали случаи появления локорегионарного рецидива, отдаленных метастазов и второго рака. Случаи считали цензурируемыми, если к моменту завершения наблюдения пациент был жив или выбыл из-под наблюдения, а также цензурировали случаи смерти от второго рака или не связанную с раком смерть.

Вторичными конечными точками были безопасность лечения и общая выживаемость (ОВ) пациентов. При расчете ОВ событием считали смерть пациента от любой причины, не учитывали локорегионарные рецидивы, отдаленные метастазы или второй рак, цензурировали остальные события. Расчет проводили

от даты включения пациента в исследование до момента установления первого оцениваемого события. Выраженность ранних лучевых реакций нормальных тканей оценивали по шкале EORTC/RTOG: 0 степень — без изменений, I—IV степени — различная по возрастанию выраженность лучевых реакций. Смерть от лучевых осложнений расценивалась как V степень по шкале EORTC/RTOG. Фиксировали максимальную степень лучевых реакций слизистых оболочек полости рта и кожи в области облучения во время проведения лучевой терапии.

Первая степень лучевых реакций слизистых оболочек проявлялась гиперемией слизистой оболочки и слабо выраженным болевым синдромом без необходимости применения анальгетиков. При II степени развивался серозно-геморрагический отек с умеренными болями, требующими назначения анальгетиков. В дальнейшем появление выраженного серозно-геморрагического отека с сильными болями требовало применения наркотических средств, и это состояние соответствовало III степени ранних лучевых изменений. Изъязвление, некроз и кровотечение свидетельствовали о развитии IV степени лучевых повреждений.

Ранние лучевые реакции кожи I степени клинически проявлялись очаговой слабовыраженной эритемой с эпипляцией, сухим шелушением и пониженной потливостью. Яркая эритема с очаговым влажным шелушением и умеренным отеком кожи наблюдалась при II степени реакций. При III степени влажный дерматит приобретал сливной характер, а при IV степени развивался некроз кожи.

Сроки наблюдения за пациентами были определены как период от включения пациента в клиническое исследование до летального исхода или другого интересующего события — рецидива или отдаленного метастазирования (завершенное наблюдение); если пациент оставался жив — до даты последнего визита перед закрытием базы данных (цензурированное исследование). Дата закрытия базы данных — 29 ноября 2017 г. Расчет длительности наблюдения проводили в месяцах. Оценку локорегионарного контроля осуществляли согласно «Критериям оценки ответа при солидных опухолях» (RECIST, 2000). Ответ опухоли считали полным при исчезновении всех целевых поражений после завершения химиолучевого лечения.

Описательные характеристики групп исследования представлены частотами и процентами в группах, сравнение проводили по точному критерию Фишера.

Показатели выживаемости рассчитаны по методу Каплана — Мейера и представлены процентами и стандартной ошибкой (SE).

Сравнение выживаемости в группах исследования проводили по критерию long-rank.

Кумулятивная инцидентность причин смерти рассчитана по методу конкурирующих рисков с оценкой по критерию Грея [9].

Все расчеты проводили в статистическом пакете R v.3.3.1 с использованием пакетов *survival* [10] и *cmprsk* [11]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

После рандомизированного распределения пациентов в контрольную и основную группы было установлено, что исследуемые группы пациентов полностью сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, категориям распространен-

ности первичной опухоли и состоянию регионарных лимфатических узлов, степени дифференцировки опухоли, локализации рака в орофарингеальной зоне (табл. 1). В обеих группах средний возраст пациентов составил 56 лет (SD=7%).

Изучение ОВ проводили на основе анализа всех 280 пациентов, КСВ — 268 пациентов с местнораспространенным раком органов головы и шеи. Не учитывали 4 пациентов контрольной группы, не закончивших лучевую терапию: 1 — из-за прекращения лечения и выписки за нарушение больничного режима; 1 — из-за отказа от лечения; 2 — по причине выраженных лучевых реакций слизистых оболочек, не купируемых противовоспалительным лечением. В основной группе 7 пациентов не закончили курс лечения по следующим причинам: 3 пациента выписаны за нарушение больничного режима; 1 — отказался от лечения; 1 — из-за острого нарушения мозгового кровообращения; 1 — желудочного кровотечения; 1 — по причине аллергии на химиотерапию. Еще 1 пациент из основной группы исключен

Таблица 1

#### Сравнительная характеристика пациентов с местнораспространенным раком полости рта, языка и глотки

Показатель	Контрольная группа (n=141)	Основная группа (n=139)	p
Возраст, лет:			
35—49	24 (17,0%)	24 (17,3%)	0,953
50—59	72 (51,1%)	73 (52,5%)	
60—70	45 (31,9%)	42 (30,2%)	
Распространенность первичной опухоли:			
T1	7 (5,0%)	2 (1,4%)	0,211
T2	22 (15,6%)	15 (10,8%)	
T3	94 (66,7%)	102 (73,4%)	
T4	18 (12,7%)	20 (14,4%)	
Состояние регионарных лимфатических узлов:			
N0	44 (31,3%)	53 (38,0%)	0,089
N1	57 (40,4%)	39 (28,1%)	
N2	37 (26,2%)	39 (28,1%)	
N3	3 (2,1%)	8 (5,8%)	
Стадия рака:			
III	91 (64,5%)	75 (54,0%)	0,093
IV	50 (35,5%)	64 (46,0%)	
Степень дифференцировки:			
G1	20 (15,2%)	20 (16,2%)	0,713
G2	105 (79,5%)	99 (80,5%)	
G3	7 (5,3%)	4 (3,3%)	
Опухоль:			
ороговевающая	81 (63,3%)	73 (59,8%)	0,667
не ороговевающая	47 (36,7%)	49 (40,2%)	
Локализация первичной опухоли:			
ротоглотка (C1, C9, C10)	70 (49,6%)	67 (48,2%)	0,618
полость рта (C3, C4, C6)	14 (9,9%)	21 (15,1%)	
язык (C2)	8 (5,7%)	7 (5,0%)	
гортаноглотка (C12, C13)	49 (34,8%)	44 (31,7%)	

из расчета из-за выявленных у него во время курса лучевой терапии метастазов в легких.

Для изучения острой токсичности радиотерапии в расчет были взяты все пациенты, кроме 4 пациентов контрольной группы и 7 пациентов основной группы, не завершивших полный курс лучевой терапии.

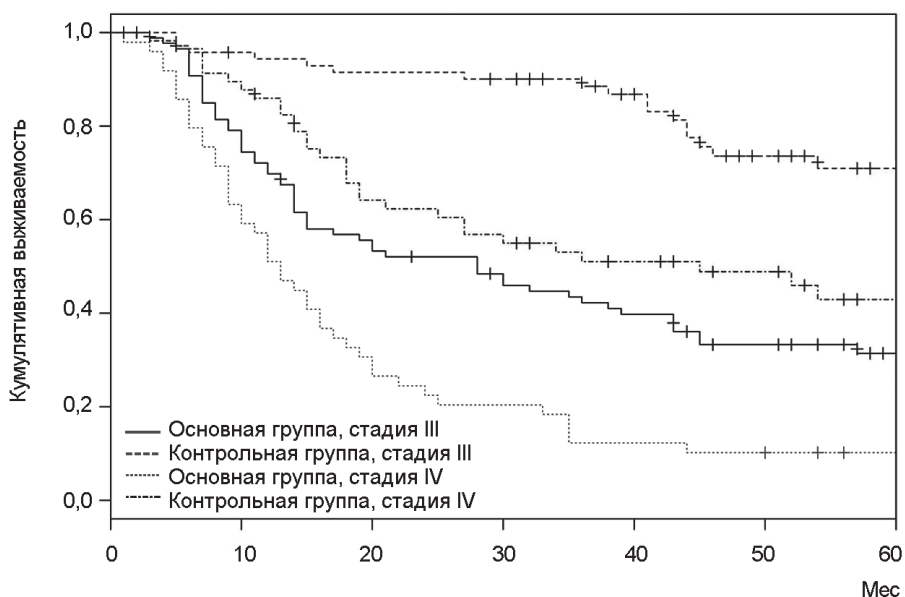
Показатели выживаемости оказались значительно выше у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы. Медиана КСВ в основной группе достигла 76 мес, в контрольной — 17 мес при медиане наблюдения 51 и 56 мес соответственно. При сравнении КСВ в группах исследования выявлены статистически значимые различия (табл. 2).

Изучено влияние на КСВ ряда факторов, таких как стадия опухолевого процесса, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи и применение химиотерапии во время лучевого лечения (у 20% пациентов в обеих группах цисплатин не вводили из-за противопоказаний к химиотерапии). Выявлены статистически значимые различия КСВ между пациентами с III и IV стадиями опухолевого процесса как в контрольной ( $p < 0,001$ ), так и основной группе ( $p < 0,001$ ) (рисунок).

Зависимость выживаемости пациентов от стадии опухолевого процесса подтверждается многочисленными данными мировой и отечественной литературы. Так, в нашем исследовании показатель 5-летней КСВ в контрольной группе у пациентов с III стадией составил 31% ( $SE=5\%$ ), а у пациентов с

IV стадией — 10% ( $SE=4\%$ ), что коррелирует с данными Белорусского канцер-регистра. В 2011 г. 5-летняя скорректированная выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и глотки при III стадии соответствовала 21,0%, при IV стадии — 10,8%. В основной группе у пациентов с III стадией этот показатель равнялся 69,0% ( $SE=6\%$ ), а при установленной IV стадии — 40,0% ( $SE=7\%$ ). Таким образом, применение нового режима фракционирования привело к повышению эффективности лечения у пациентов не только с менее распространенной (III) стадией заболевания, но и с заведомо плохим прогнозом при более распространенной (IV) стадией опухолевого процесса.

Отсутствие в схеме лечения химиотерапевтического агента статистически значимо не повлияло на КСВ пациентов как в контрольной ( $p=0,145$ ), так и в основной группе ( $p=0,811$ ).



КСВ пациентов контрольной и основной групп в зависимости от стадии заболевания

Таблица 2

**Показатели выживаемости пациентов в сравниваемых группах ( $p < 0,001$ )**

Показатель	КСВ		ОВ	
	контрольная группа (n=137)	основная группа (n=131)	контрольная группа (n=141)	основная группа (n=139)
Медиана, мес: наблюдений выживаемости	56 17	51 76	57 16	56 53
Выживаемость, % (SE%):				
1-летняя	63,0 (4)	91,0 (3)	61,7 (4)	84,9 (3)
3-летняя	31,0 (4)	72,0 (4)	30,0 (4)	63,7 (4)
5-летняя	23,5 (4)	59,0 (5)	20,9 (4)	46,2 (5)

При изучении ОВ с учетом всех летальных исходов от любых причин была выявлена похожая картина: медиана выживаемости и годовые показатели статистически значимо выше оказались в основной группе (см. табл. 2). Анализ ОВ пациентов внутри каждой исследуемой группы не выявил существенных различий в зависимости от локализации ( $p>0,99$ ) опухоли на слизистой оболочке полости рта, языка, ротоглотки или гортаноглотки от степени ее дифференцировки ( $p=0,20$ ).

Таким образом, используемый метод лучевой терапии играет более важную, по сравнению с другими факторами, роль в повышении КСВ и ОВ пациентов.

В контрольной ( $n=137$ ) группе 106 (77%) пациентов умерли от основного заболевания, 1 (0,7%) — от второго рака, 4 (2,9%) — по причине, не связанной с онкологическим заболеванием. В основной ( $n=131$ ) группе 52 (39,6%) пациента умерли от основного заболевания, 3 (2,3%) — от второго рака, 11 (8,4%) — от неонкологического заболевания. На момент окончания наблюдения остались живы 26 (18,9%) пациентов из контрольной и 65 (49,6%) из основной группы.

При определении частоты разных причин смерти за 3 и 5 лет статистически значимо реже встречались случаи смерти от основного заболевания в группе с применением нетрадиционного режима фракционирования. В группах исследования кумулятивная инцидентность смер-

ти от второго рака и других, не связанных с раком, заболеваний сопоставима, причем количество смертельных случаев от основного заболевания увеличивалось с увеличением периода наблюдения в обеих группах исследования (табл. 3).

Таким образом, на отдаленные результаты химиолучевого лечения пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, языка и глотки III и IV A, B стадии существенно влияет химиолучевая терапия с разработанным нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения. При ее применении 5-летняя КСВ и ОВ пациентов увеличивается соответственно с  $23,5\pm 4,0$  и  $20,9\pm 4,0\%$  до  $59,05,0$  и  $46,2\pm 5,0\%$ .

В обеих группах не было ни одного случая смерти от лучевых осложнений. Не завершили полный курс лучевой терапии 2 пациента контрольной группы из-за выраженных лучевых реакций слизистых оболочек, не купируемых противовоспалительным лечением. В контрольной группе острая токсичность слизистой оболочки полости рта III и IV степени выявлена соответственно у 47,5 и 8,0% пациентов. В основной группе мукозиты IV степени не успевали развиться благодаря сокращению общего времени курса лучевой терапии при использовании разработанного нетрадиционного режима фракционирования дозы, а III степень ранних лучевых реакций слизистых оболочек зафиксирована у 19,7% пациентов (табл. 4).

Таблица 3

#### Кумулятивная инцидентность причин смерти пациентов в контрольной ( $n=111$ ) и основной ( $n=66$ ) группах

Причина смерти	CI (se CI) за 3 года, %		CI (se CI) за 5 лет, %		p
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	
Основное заболевание	67,510 (0,160)	29,800 (0,150)	74,550 (0,140)	41,160 (0,200)	<0,001
Второй рак	0,709 (0,005)	1,499 (0,011)	1,755 (0,016)	2,655 (0,024)	0,582
Неонкологическое заболевание	2,840 (0,020)	5,050 (0,040)	2,655 (0,020)	9,960 (0,080)	0,016

Таблица 4

#### Степень лучевых реакций слизистых оболочек и кожи ( $p<0,001$ ) у пациентов основной ( $n=132$ ) и контрольной ( $n=137$ ) групп

Степень реакций	Слизистая оболочка		Кожа	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,8%)
I	4 (2,9%)	22 (16,7%)	21 (15,3%)	70 (53,0%)
II	57 (41,6%)	84 (63,6%)	82 (59,9%)	59 (44,7%)
III	65 (47,5%)	26 (19,7%)	31 (22,6%)	2 (1,5%)
IV	11 (8,0%)	0	2 (1,5%)	0

По степени выраженности ранних лучевых реакций кожи у пациентов группы также были неоднородны ( $p < 0,001$ ). Однако обращает на себя внимание более редкое развитие выраженных лучевых реакций кожи в обеих группах по сравнению с реакциями слизистых оболочек: для контрольной группы характерны реакции II степени, для основной — I и II степени. Только у 2 пациентов контрольной группы выявлен некроз кожи.

Вынужденных перерывов в лечении лучевых реакций во время курса лучевой терапии было намного больше в контрольной группе — 35 пациентов, средняя продолжительность перерыва составила 6,9 [1; 12] сут, в то время как в основной группе только 3 пациентам был необходим кратковременный перерыв для уменьшения реакций слизистых оболочек полости рта.

### Выводы

1. Неблагоприятная ситуация с заболеваемостью раком ЛОР-органов сложилась по причине поздней диагностики злокачественных новообразований этой локализации, в связи с чем у преобладающего большинства пациентов невозможно выполнить радикальное хирургическое вмешательство. Низкая эффективность конвенциональной лучевой/химиолучевой терапии и высокая смертность от этой патологии явились стимулом для разработки новых методов лучевой терапии как в самостоятельном виде, так и в виде компонента комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований данной локализации с нетрадиционным распределением дозы излучения во времени и пространстве с учетом последних достижений в области радиобиологии.

2. Применение в клинической практике разработанного метода лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом способствует существенному (более чем в 2 раза) повышению показателей 5-летней ОВ и КСВ пациентов с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта, языка и глотки.

3. Дробление дневной дозы излучения при сокращении общего времени курса лучевой терапии привело к снижению частоты развития III степени лучевых реакций слизистых оболочек и кожи и не позволило появиться осложнениям IV степени, что отличает этот режим фракционирования от 7-недельной конвенциональной лучевой терапии.

### Контактная информация:

Пархоменко Лариса Борисовна — к. м. н., доцент кафедры онкологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 265-35-52.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. Б. П.

Сбор и обработка материала: Л. Б. П.

Статистическая обработка данных: О. В. К.

Написание текста: Л. Б. П.

Редактирование: Л. Б. П., Н. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А. Е., Мусеев П. И., Левин Л. Ф., Евмененко А. А. *Статистика онкологических заболеваний: белорусский канцер-регистр*. Минск: РНПЦ ОМР; 2017. 286 с.
2. Adelstein D. J., Li Y., Adams G. L., et al. *An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer*. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(1): 92—8.
3. Pignon J. P., Maitre A., Maillard E., et al. *Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACHNC): An Update on 93 Randomised Trials and 17,346 Patients*. *Radiother. Oncol.* 2009; 92(1): 4—14.
4. Bourhis J., Sire C., Graff P., et al. *Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial*. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 145—53.
5. Lacas B., Bourhis J., Overgsrd J., et al. *Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis*. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1221—37.
6. Beitler J. J., Zhang Q., Fu K. K., et al. *Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89(1): 13—20.
7. Baujat B., Bourhis J., Blanchard P., et al. *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 12: CD002026.
8. Fu K. K., Pajak T. F., Trotti A., et al. *A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 7—16.
9. Gray R. J. *A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk*. *Annals statistics.* 1988; 16: 1141—54.
10. Therneau T. *A Package for Survival Analysis in S\_version 2.38 (2015) Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=survival> (accessed 13 July 2018)*.
11. Gray B. *Cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-7 (2014). Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=cmprsk> (accessed 13 July 2018)*.

## REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F., Evmenenko A. A. *Statistics of oncologic diseases: Belarus cancer-register*. Ed. O. G. Sukonko. Minsk: RSRPC OMR; 2017. 286 s. (in Russian)
2. Adelstein D. J., Li Y., Adams G. L., et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(1): 92—8.
3. Pignon J. P., Maitre A., Maillard E., et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACHNC): An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.* 2009; 92(1): 4—14.
4. Bourhis J., Sire C., Graff P., et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 145—53.
5. Lacas B., Bourhis J., Overgssrd J., et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCHE): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1221—37.
6. Beitler J. J., Zhang Q., Fu K. K., et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89(1): 13—20.
7. Baujat B., Bourhis J., Blanchard P., et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 12: CD002026.
8. Fu K. K., Pajak T. F., Trotti A., et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 7—16.
9. Gray R. J. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann. Statistics.* 1988; 16: 1141—54.
10. Therneau T. A package for survival analysis in S\_version 2.38 (2015) Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=survival> (accessed 13 July 2018).
11. Gray B. Cmprsk: Subdistribution analysis of competing risks. R package version 2.2-7 (2014). Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=cmprsk> (accessed 13 July 2018).

Поступила 29.06.18.

Принята к печати 30.08.18.

### Читайте в следующем номере:

#### Лекции

- ✓ С. А. Казаков Кардиологическое консультирование пациентов с диабетической стопой

#### В помощь практическому врачу

- ✓ А. Л. Леонович, А. И. Кудлач Рекомендации по лечебной тактике демиелинизирующих заболеваний нервной системы (рассеянный склероз, лейкоэнцефалиты, первичный энцефаломиелит и полирадикулоневрит)

#### Круглый стол

- ✓ Электронное здравоохранение в Республике Беларусь. Состояние и перспективы

#### Медицина Беларуси в лицах

- ✓ Ю. К. Абаев Штрихи к портрету академика В. С. Улащика

#### Сокровища медицинской мысли

- ✓ В. С. Улащик Врач как личность, его самовоспитание и самообразование



<sup>1</sup>Ж. К. ДИ РЕНЦО, <sup>2</sup>Л. Л. СТАЖАДЗЕ, <sup>3,4</sup>В. В. ОДИНЦОВА

## ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА НАПИСАНИЯ СТАТЬИ В МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ\*

<sup>1</sup>Центр перинатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи, Италия,

<sup>2</sup>ГБУЗ Научно-практический центр экстренной медицинской помощи

Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия,

<sup>3</sup>VU Университет, Амстердам, Нидерланды,

<sup>4</sup>ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения»

Минздрава России, Москва, Россия

*Написание статьи является обязательным элементом научной деятельности. В настоящей статье дается краткое описание основных правил по оформлению статьи для журналов, входящих в наукометрические базы Web of Science и Scopus. Рассматриваются вопросы определения авторства, представления графического материала, оформления ссылок в соответствии с разными стилями, описание клинического случая, а также этические аспекты научных публикаций.*

**Ключевые слова:** научная статья, IMRAD, Web of Science, Scopus.

*Writing an article is an integral element of scientific activity. In this article, we give a brief description of the basic rules for designing an article for journals that are part of the science-based Web of Science and Scopus databases. Aspects of attribution, presentation of graphic material, registration of references in accordance with different styles, clinical case description, as well as ethical aspects of scientific publications are considered.*

**Key words:** scientific article, IMRAD, Web of Science, Scopus.

### THE PRINCIPLES OF WRITING SCIENTIFIC PAPER TO AN INTERNATIONAL JOURNAL

G. C. Drenzo, L. L. Staznadze, V. V. Odintsova

Написание научной статьи в высокоцитируемый журнал, входящий в признанные наукометрические базы публикаций, становится повседневным элементом деятельности для российского научного сообщества. Основная структура научной статьи может быть выражена аббревиатурой **IMRAD**, что означает: **I**ntroduction (Введение), **M**ethods (Методы), **R**esults (Результаты) and **D**iscussion (Обсуждение) [1, 2]. Каждая часть последовательно отвечает на ряд вопросов: «Введение» — какие вопросы были поставлены авторами? «Методы» — как они изучались? «Результаты» — что было обнаружено? и «Обсуждение» — что означают полученные результаты?

Если смотреть на общее число публикаций, то прав был Ричард Ашер: медицинские жур-

налы скучны [3]. Но есть примеры, когда авторы излагают научные исследования выразительно и ярко (выдающийся советский хирург Сергей Сергеевич Юдин [4], один из основоположников современной анестезиологии Жак Мейер-Мей [5] да и сам Ричард Ашер тому примеры).

Важно внимательно отнестись к заглавию статьи и абстракту. Эти компоненты формируют представление о статье, ее сущности. В результате электронного поиска литературы именно это увидит и прочтет читатель. Когда работа попадает на стол издателю, первое, что он прочитывает, — это заглавие. Оно может предопределить отношение к статье в редакции: будет ли статья сразу принята, или отложена, или отдана кому-то другому [6, 7]. В опублико-

\*По материалам книги Ди Ренцо Ж. К., Стажадзе Л. Л., Одинцовой В. В. Пишем научную статью в международный журнал. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. <http://www.medkmgaservis.ru/pishem-nauchnuyu-statyu-mezhhdunarodny-zhumal-di-rentso-stazhadze-odintsova-di.html>.

ванном материале название станет первой информацией, которую воспримет читатель и которая определит интерес к содержанию.

**Заглавие.** Прежде всего название статьи должно содержать основные термины, отражающие предмет (содержание) работы. Оно также должно быть достаточно коротким, но емким, для того чтобы можно было понять, о чем повествует статья, и точным, чтобы вызвать интерес у определенного читателя и не сбить с толку. В целом заглавие должно быть адекватным по длине и отражать идею исследования. Всего 6—10 слов может включать заглавие, наиболее приемлемое для восприятия. Оно может выражать тему (о чем статья) или результат работы (что было обнаружено). Не должно содержать общих, малозначащих, невыразительных слов.

**Абстракт** (реферат, аннотация) — это краткое описание ключевых моментов работы. Именно его чаще всего читают, чтобы понять, полезно ли будет обратиться к полному тексту. Издатель также внимательно знакомится с абстрактом, прежде чем выбрать рецензента. Абстракт — это краткий, заверченный по смыслу синтез основных положений, составляющих суть статьи [6]. У многих журналов с подпиской статьи открываются для полного доступа спустя 6—12 мес после публикации, и в этом случае абстракт является единственным доступным элементом в PubMed, Scopus, Google Scholar и на сайтах журналов. Он основной и первый источник информации о содержании статьи. Абстракт должен содержать четыре части, информирующих: с какой целью выполнена работа; что было сделано; что было выявлено; какие были сделаны выводы. Допустимый объем абстракта может быть определен изданием, но оптимальное среднее количество — 200—250 слов.

**Ключевые слова.** Многие журналы предлагают подготовить к статье список ключевых слов. Ключевые слова — это основные поисковые слова, которые используются для поиска в информационных системах. Они помогают классифицировать статью, подобрать подходящего рецензента и т. п. Зачастую предоставляемые журналами списки согласуются с медицинскими предметными рубриками (Medical Subject Headings, MeSH) [8] — специализированным словарем терминов для индексирования изданий по медицине и смежным областям в базах данных Medline и PubMed.

**Рекомендации по определению авторов согласно Ванкуверской группе** (так названа группа редакторов нескольких ведущих медицинских журналов, собравшихся в 1978 г. в Ванкувере (Канада) для решения вопроса о единых технических требованиях к рукописям, предоставляемым в редактируемые ими журналы) [9, 10]. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором должно основываться на значительном вкладе: 1) в концепцию и структуру исследования или анализ и интерпретацию данных; 2) в написание текста статьи или внесение принципиальных изменений; 3) в одобрение окончательной версии, которая сдается в печать. Все три условия должны быть соблюдены. Участие, заключающееся только в обеспечении финансирования или сборе материала, не оправдывает включение участника в состав авторской группы. За каждую часть статьи, имеющую решающее значение для ее основных выводов, должен нести ответственность по крайней мере один из авторов. Другие члены коллектива, не удовлетворяющие этим критериям, должны быть перечислены с их согласия в разделе благодарностей или в приложении. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. При этом авторы должны знать, что многие журналы ограничивают число авторов, а Национальная медицинская библиотека США указывает в базе данных Medline только первых авторов и последнюю фамилию в том случае, когда число авторов значительное. Большинство журналов рекомендует не более четырех авторов. Если авторов больше, то запрашивается обоснование. Когда рассматривается вопрос о соавторстве публикации, Ванкуверская группа ставит больше ограничений и отмечает, что на самом деле все авторы должны внести весомый вклад в один из следующих пунктов: замысел и организация эксперимента или анализ и интерпретация данных; построение статьи или критическое редактирование ее содержания; заключительное утверждение планируемой к публикации версии. В последнее время возникают все более принципиальные ограничения. Такие журналы, как *Medical Laboratory Sciences*, требуют от каждого автора подписанного заявления о личном вкладе в разработку, исполнение, анализ и редактуру рукописи.



Драммонд Ренни и соавт. в известной статье в *Journal of the American Medical Association* [11] предложили, чтобы понятие «автор» приближалось к понятию «вкладчик» (contributor). В этом случае должен быть представлен список с указанием роли каждого автора в подготовке публикации. Это увеличит, по мнению Д. Ренни и соавт., легитимность и целостность публикации. *Lancet* [12] и *British Medical Journal* [13] согласились с этим, и оба издания держатся принципа «коллаборации», приняв положение Международного комитета издателей медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE): «Автор должен сделать значимый вклад в дизайн, реализацию и анализ исследования и должен разделять ответственность за публикуемые данные» [14].

**Аффилиация.** При оформлении статьи важно уделить внимание и корректному обозначению организаций, к которым принадлежат авторы. При указании названия российских организаций в зарубежных статьях рекомендуется проверить правильное название организации на английском [1] (например, через англоязычную версию сайта), название ведомства, принадлежность к РАН, ФАНО и указывать эту информацию через запятую после названия организации для ее правильной идентификации в базах данных в последующем. Не рекомендуется указывать статус организации (ФГБУ, ФГБОУ ВПО и т.п.). Личные имена, включенные в название организации, на английском языке ставятся перед основным названием организации, а не после него. Инициалы фамилии можно опускать. Правильно: Pirogov Russian National Research Medical University. Неправильно: FGBOU VO Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

По сути, заглавие статьи, фамилии авторов, аффилиация, абстракт и ключевые слова (так называемые метаданные) являются паспортом статьи, по которому она может быть идентифицирована в библиографических базах и на основе которого появляются личные наукометрические показатели ученого и наукометрические показатели организации.

**Введение.** Введение должно быть кратким и вызывать интерес. В нем должны быть четко сформулированы вопросы, ответы на которые планировалось получить в исследовании. Во введении должна быть процитирована только

та литература, которая имеет отношение к гипотезам. Трех цитат, указывающих на отличные друг от друга подходы, вполне достаточно. Проведение подобного обзора требует от автора определенных усилий, но именно это необходимо сделать. Как сказал В. Маяковский, «изводишь единого слова ради тысячи тонн словесной руды». Редакторы журналов могут отклонять статьи по причине ненужности проведения исследований и неактуальности исследовательских вопросов, ответы на которые могут быть получены из систематического обзора существующей литературы.

**Материал и методы.** Основной целью раздела является предоставление достаточной информации для возможности воспроизведения исследования [6]. Последний аспект особо важен, когда принимается решение о том, что именно нужно включить в статью. Если были использованы стандартные методы оценки, то достаточно дать лишь соответствующие литературные ссылки. Однако во многих случаях используются «модификации» опубликованных методов, и именно они вызывают затруднения у других исследователей при попытке их воспроизведения. Нужно стараться облегчить восприятие текста будущим читателям, убедиться, что результаты исследования повторимы. С этой целью следует уделить внимание следующим моментам: дать целостное описание всех новых методов, использованных в исследовании; предоставить сведения об использованных критериях оценки; проверить, насколько адекватны методы статистического анализа имеющимся данным и гипотезам исследования.

Раздел должен содержать не только описание использованного оборудования и методов анализа, но также проверяемые в исследовании гипотезы, например: определенное вмешательство приводит к увеличению продолжительности жизни или улучшению результатов лечения. Методы должны обеспечить достоверный размер изучаемого явления, чтобы читатель представлял возможность получения ложноотрицательного результата. На практике достоверность исследования зависит от степени эффекта, вариабельности данных и количества наблюдений в сравниваемых группах пациентов.

**Статистические методы.** Необходимо указывать точное название методов, использованных для статистического анализа данных, с соответствующими ссылками на литературу,

если метод малоизвестен [6]. В случае использования программного обеспечения стоит уточнить его название и версию. Выбор статистического метода зависит от того, какой тип шкал используется в измерениях: метрический, порядковый, номинальный или дихотомический. Если до сбора данных может быть непонятно, возможно ли использовать параметрический метод, то априори должен быть использован непараметрический [15]. При описании методов следует указать, какими статистическими характеристиками будут представлены данные: частотами, распределениями, средними и стандартными отклонениями. Какими значениями будут заменены недостающие данные, как будут учитываться выбросы (экстремальные значения). Если в исследовании используются модели, например, дисперсионного и/или регрессионного анализа, то необходимо описать саму модель, перечислить зависимые переменные, факторы и их градации в дисперсионном анализе или регрессоры — в регрессионном. Помимо этого, нужно отметить, на каком уровне значимости принимаются статистические решения и при каких альтернативах — односторонних или двусторонних. Одним из лучших руководств по представлению статистики в научных публикациях считается книга Тома Ланга «Как описывать статистику в медицине», изданная на русском языке [15].

*Дизайн исследования.* Описание дизайна должно быть кратким, но содержательным. Его можно представить в виде схемы, отображающей формирование групп или последовательность событий [6]. Наиболее простая схема исследования — это рандомизированное параллельное исследование со сравнением результатов между группами. В этом случае необходимо четко указать, как выполнялась рандомизация. Если дизайн исследования многокомпонентной или была выполнена сложная последовательность вмешательств, можно использовать схему.

*Выборка и материал исследования.* Необходимо представить информацию о том, как были рекрутированы и отобраны участники исследования. Здоровые волонтеры, небеременные женщины могут не отражать различных клинических аспектов, которые встречаются при применении препарата в общем числе больных. Необходимо указать, какие патологические состояния были исключены и как эти заболевания были

выявлены и диагностированы, прием каких препаратов приводил к исключению из исследования. Употребление алкоголя и курение могут искажать ответ на препарат, поэтому исследователи стремятся исключать таких субъектов [6]. Однако при этом результаты исследования становятся менее применимыми к клинической практике. Может быть полезен список критериев исключения и включения, сформулированных в заявке на одобрение этическим комитетом. Несмотря на то что многие журналы указывают в качестве необходимого требования одобрение этического комитета, может возникнуть необходимость уточнить некоторые этические аспекты проведенного исследования. Например, может понадобиться описание некоторых практических проблем, с которыми столкнулись авторы при получении информированного согласия или проведении необходимого сравнительного лечения.

При описании лабораторного исследования необходимо указать источник и вид животных, бактерий или другого биологического материала либо базового материала, чтобы имелась возможность провести сравнение с другими исследованиями и повторить исследование, описанное вами. Необходимо представить точные фармакологические дозировки (название препарата, химическую формулу, если она недостаточно известна, использованный коммерческий препарат, если это важно) и способы приготовления растворов с их точными концентрациями [6].

Должна быть описана точная схема примененного лечения, так чтобы можно было ее воспроизвести. Если методы, оборудование или техника широко известны или их можно найти в базовых текстах (например, ртутный сфигмоманометр), то подробная информация о них не требуется. То же касается широко используемой аппаратуры, которая не требует подробных описаний. Однако менее известное оборудование должно быть описано с уточнением наименования, модели и производителя [6]. То же касается цифрового оборудования и статистических программных продуктов.

Методы, которые не являются общеизвестными, должны быть представлены как можно более полно: нужно детально описать использованные методы и указать, как они были валидизированы, либо дать соответствующие ссылки на полное описание метода.

**Таблицы.** Целью составления таблиц является предоставление максимума информации на минимально возможном пространстве. Обычно в статьях не используются таблицы, которые подготовлены для устных презентаций по исследованию, поскольку они составлены для быстрого ознакомления слушателей с ключевыми пунктами (во время выступлений на конгрессах лучше не использовать таблицы, содержащие более пяти колонок и четырех строк). Нужно помнить, что западные читатели читают слева направо, а не сверху вниз и не справа налево, как на Востоке. В связи с этим выигрышно представлять значения одного параметра в строке, где можно увидеть его изменения постадийно слева направо.

**Иллюстрации.** Красочные иллюстрации сделают восприятие содержания статьи более доступным. Сознание воспринимает зрительную информацию быстрее написанного текста. Хорошая графика повысит ценность данных и позволит читателю задуматься о сущности найденных ответов. Зачастую при подготовке иллюстраций для доклада на конгрессе автор не задумывается о необходимости дальнейшей их публикации в журнале, они необходимы для быстрого и общего ознакомления аудитории с результатами исследования. При включении в статью иллюстрации могут содержать гораздо больше деталей, но они будут также и меньше по размеру. Большинство изданий для экономии пространства печатают иллюстрации в колонке шириной в полстраницы. Поэтому многие фотографии будут иметь книжный формат (более длинные по вертикали). Это дает некоторые преимущества для представления значимых изменений результатов по оси ординат.

Кроме того, большинство журналов обычно не печатают цветные иллюстрации или делают это за дополнительную плату. В связи с этим цветные фотографии необходимо преобразовать в черно-белый формат, если цвет не имеет принципиального значения (такого, как, например, при изображении гистологического препарата, кожных заболеваний, данных эндоскопии и т. д.).

**Рисунки, графики, диаграммы.** Большинство иллюстраций размещаются для демонстрации значимых моментов работы. Нужно помнить, что полезны диаграммы, которые резюмируют исследовательский протокол, будут использованы для демонстрации ключевых результатов,

представленных в таблицах и тексте. Графические возможности компьютера позволяют использовать всевозможные виды иллюстраций. Привлекает внимание трехмерное представление данных с гистограммами, круговыми диаграммами и т. п. Но прибегать к ним следует, только если нет других способов представления данных, поскольку они могут вводить в заблуждение. Глаза и мозг оценивают трехмерные гистограммы как объем, а не как протяженность. Примеры на рис. 1 и 2 иллюстрируют данные о частоте сердечных сокращений. Рис. 1 изображает крупные элементы, но малоинформативен, в то время как изображение

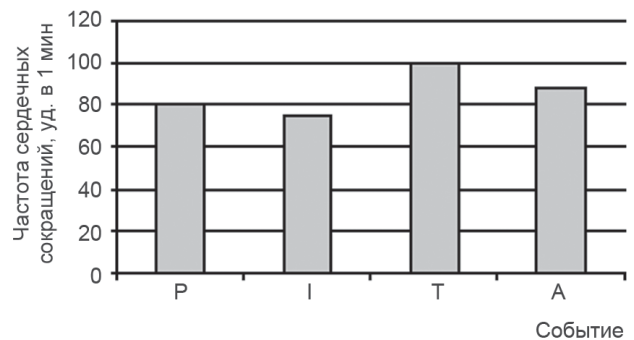


Рис. 1. Показатели частоты сердечного ритма после премедикации (P), вводного наркоза (I), интубации трахеи (T) и спустя 5 мин (A). Данные взяты из табл. 1.1 и представляют средние значения в виде столбиков

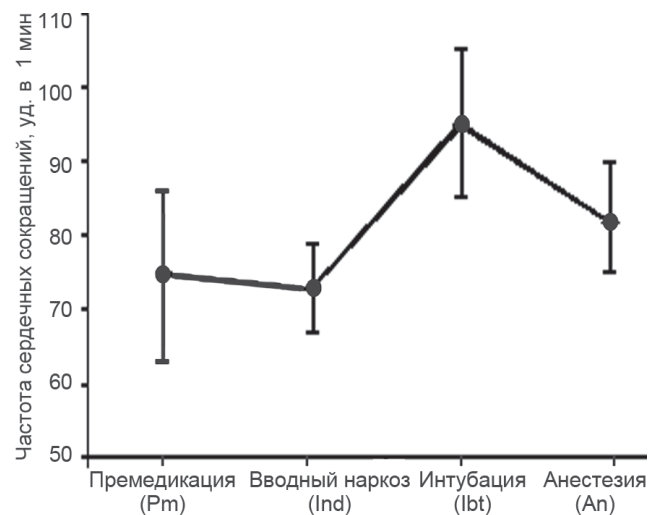


Рис. 2. Параметры частоты сердечных сокращений после премедикации (Pm), вводного наркоза (Ind), интубации трахеи (Ibt) и после стабилизации анестезии (An). Данные представлены по 10 пациентам. Центральная точка представляет среднее значение, вертикальные отрезки определяют стандартные отклонения. Среднее значение после интубации трахеи статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с другими замерами

на рис. 2 лаконичнее, но предоставляет гораздо больше информации. Если используется символ  $\pm$ , то необходимо указать, является ли эта величина стандартным отклонением SD или стандартной ошибкой SE.

*Обсуждение.* В этом разделе ключевые результаты исследования должны быть обсуждены и сопоставлены с результатами других исследований в данной области. Следует указать расхождение с данными, полученными в других исследованиях, и объяснить причину этого. Здесь можно отметить, были ли методы достаточно информативны для проводимого исследования. Наконец, нужно определить возможное практическое применение обнаруженных результатов и/или предложить дальнейшие направления исследования. Объем раздела должен составлять приблизительно 1/3 общего объема рукописи [6].

Для многих авторов написание раздела «Обсуждение» представляет сложность, поскольку требует навыка логического построения текста. Когда текст не имеет смысловой структуры и лишь цитирует публикации, найденные в ходе обзора литературы, то он воспринимается как непроработанный.

Данный раздел можно начать с нескольких предложений, которые резюмируют результаты, описанные в предыдущем разделе. Эта же информация может быть использована в абстракте, так как заключает в себе «основное послание» всей статьи. Не нужно продолжать анализировать данные, полученные в исследовании. Если во время написания этого раздела обнаружится, что какие-то данные были упущены, то нужно вернуться к разделу «Результаты».

Обсуждая ограничения использованной методологии, можно обратить внимание на размер выборки, мощность исследования. Иногда авторы указывают, что публикуемое исследование является предварительным или пилотным, а не окончательным, и дают в этом разделе рекомендации, как можно расширить его в дальнейшем. Если выбран необычный дизайн исследования, то можно указать причины такого выбора. По сути, перед автором стоит задача предварить все возможные вопросы со стороны рецензентов и издателей и постараться заранее дать на них ответы. С другой стороны, стоит подчеркнуть и сильные стороны методологии. Например, более высокую чувствитель-

ность методов, усовершенствованные подходы других исследователей.

Основной задачей раздела является сравнение полученных результатов с результатами других опубликованных исследований. При этом важно процитировать значимые работы в этой области — как подтверждающие выводы вашей статьи, так и опровергающие их. Всегда есть возможность объяснить эти расхождения и причины невоспроизводимости результатов. Не допускается цитировать работы, которые авторы не прочитали сами. Одновременно с этим нужно избегать лишней детализации и цитирования всех публикаций по теме статьи. Избыточный список литературы является скорее признаком неуверенности, нежели эрудиции. Способность отобрать релевантные источники демонстрирует профессионализм и проработанность проблемы исследования [6].

Распространенными ошибками являются повтор данных, уже представленных в разделе «Результаты», высказывание мнения о том, что выбранные методы не могут подвергаться критике, и предпочтение ссылок на работы, которые в большей степени соответствуют сделанным вами выводам. Опытные рецензенты сразу обнаружат подобные ошибки, поэтому бесполезно пытаться их скрыть. Рекомендуется тщательно продумать этот раздел и убрать все лишнее. Лучше сделать этот раздел лаконичнее.

*Заключение/выводы.* Некоторые журналы требуют, чтобы выводы были частью раздела «Обсуждение», другие выносят их в отдельный раздел. Заключение должно быть достаточно емким и лаконичным, не должно напрямую пересказывать предыдущие разделы. По сути, здесь можно резюмировать, были ли подтверждены или опровергнуты изначальные гипотезы, описать, в чем были новизна и значимость исследования. Уместно закончить раздел оценкой значения, которое будут иметь полученные результаты для клинической практики и науки, а также предложить перспективные направления исследований в данной области. Издатели часто удаляют этот абзац ввиду слабости аргументации. Если же содержание раздела продуманно, то это привлекает других исследователей, поскольку дает идеи для новых исследований [6].

*Благодарности.* Всегда должен быть упомянут источник финансирования исследования.

Отсутствие этой информации может стать препятствием для дальнейшего финансирования. Даже если такое требование отсутствует, всегда важно упомянуть тех, кто предоставил средства на исследование. В литературе существует много работ, которые использовали ресурсы, кем-то оплаченные, и не упомянули их. Редакторы журналов (и читатели) должны знать, была ли поддержка со стороны коммерческой структуры. Отсутствие таких сведений может породить подозрение, что у автора имеется конфликт интересов. Если исследование проводилось за счет грантов, предоставленных научными фондами, то в данном разделе отражается информация об этом. Зачастую научные фонды дают формулировку, которую необходимо включить в статью, например: «This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project N. 77-77-03723». Также в этом разделе может быть указано использование ресурсных центров университетов, например: «We are grateful to Research Park of Moscow State University for use of the facilities». Зачастую это предусмотрено правилами использования ресурсов крупных университетов.

Стоит поблагодарить тех, чья работа позволила выполнить исследование (например, коллег, медсестер, технических работников, ста-

тистов) [6, 7]. Наиболее корректно оповестить всех, кто упомянут в разделе благодарностей. В то же время здесь не стоит приводить всех, кого автор просто хочет отметить или не хочет обидеть (например, декана факультета или ректора). Наличие любого имени в разделе благодарностей означает, что данный человек каким-то образом может быть вовлечен в полемику, которая может возникнуть после публикации.

**Список литературы.** Подготовка списка литературы (библиографического списка) является необходимой частью публикации научной статьи и показывает уровень научного исследования. Количество источников в библиографическом списке зависит от широты и глубины разрабатываемой темы и ее освещения в научной литературе. Обычно для оригинальной научной статьи достаточно 25—40 ссылок. Существуют ресурсы с правилами подготовки библиографических ссылок: например, ISBD (International Standard Bibliographic Description, Международное библиографическое описание).

В мировой практике наиболее употребительным является ряд стилей оформления цитирования в тексте и списка литературы. В зависимости от научной области международные журналы отдадут предпочтение тому или иному стилю. Стили определяют не только правила

### Оформление ссылки на статью в соответствии с разными стилями

Стиль	Оформление цитирования в тексте	Оформление ссылки
Ванкуверский (Vancouver)	The approaches to start a scientific paper are suggested [4 p. 181]	4. Kallestinova ED. How to Write Your First Research Paper. <i>The Yale Journal of Biology and Medicine</i> . 2011;84(3):181—190. doi: <a href="http://doi.org/">http://doi.org/</a>
Гарвардский (Harvard)	The approaches to start a scientific paper are suggested (Kallestinova, 2011: p. 181)	4. Kallestinova, ED. (2011), 'How to Write Your First Research Paper', <i>The Yale Journal of Biology and Medicine</i> , 84(3), pp.181—190. doi: <a href="http://doi.org/">http://doi.org/</a>
Чикагский (Chicago)	The approaches to start a scientific paper are suggested <sup>4</sup>	4. Kallestinova, Elena, «How to Write Your First Research Paper». <i>The Yale Journal of Biology and Medicine</i> , 84(3), 2011, 181—190. doi: <a href="http://doi.org/">http://doi.org/</a>
AMA (American Medical Association)?	См. гарвардский	4. Kallestinova ED. How to Write Your First Research Paper. <i>The Yale Journal of Biology and Medicine</i> . 2011;84(3):181—190. doi: <a href="http://doi.org/">http://doi.org/</a>
NLM (National Library of Medicine)	См. ванкуверский	4. Kallestinova ED. How to Write Your First Research Paper. <i>The Yale Journal of Biology and Medicine</i> . 2011;84(3):181—190. PMID: PMC3178846, doi: <a href="http://doi.org/">http://doi.org/</a>
MLA (Modern Language Association)	The approaches to start a scientific paper are suggested (Kallestinova 181)	4. Kallestinova, Elena D. «How to Write Your First Research Paper». <i>The Yale Journal of Biology and Medicine</i> 84.3 (2011): 181—190. Print. doi: <a href="http://doi.org/">http://doi.org/</a>
APA (American Psychological Association)	The approaches to start a scientific paper are suggested (Kallestinova, 2011, p. 181)	4. Kallestinova, E.D. (2011). How to Write Your First Research Paper. <i>The Yale Journal of Biology and Medicine</i> , 84(3), 181—190. doi: <a href="http://doi.org/">http://doi.org/</a>

оформления ссылок в тексте, но и правила составления библиографических описаний на все виды документов, которые могут быть отражены в списке литературы. Важно, чтобы в списках литературы соблюдались все правила описания источников в соответствии с принятым стилем (стандартом на библиографическое описание).

Основными стилями, служащими основой для многих других, считаются ванкуверский и гарвардский. Ванкуверский стиль чаще используется в области биомедицины, гарвардский — в гуманитарных и социальных науках (см. таблицу).

*Описание клинического случая.* Описание случая (клинический случай, case report), возможно, является наиболее древней и простой формой подачи медицинской информации. Словесное представление и объяснение истории случая как компетенция формируется достаточно рано, во время медицинского обучения, и большинство клиницистов обращаются к этой форме на протяжении своей карьеры. Многие из этих навыков потребуются для составления письменного представления клинического случая: положительные характеристики должны быть описаны последовательно и логично наряду с «негативным» материалом, который является предметом анализа. Описание клинического случая для большинства клиницистов служит первым опытом публикации [6], и поскольку базовая методология является общей, то это занятие полезно для того, чтобы научиться писать. Материал должен быть представлен понятным языком, без двусмысленностей и неясностей, так, чтобы читатель получил полное представление о том: что случилось с пациентом; какова хронология событий; почему было проведено именно то, а не иное лечение. Необходимо сделать акцент на позитивных характеристиках и избегать незначимых деталей. Могут быть полезны фотографии или другие иллюстрации, однако должна быть соблюдена полная конфиденциальность. Обсуждение должно быть емким и не слишком длинным. Цитировать другие работы нужно только для пояснения специфических понятий.

Корректное описание клинического случая должно помочь читателю распознать и решить схожую проблему, если он с ней столкнется. Большинству врачей рано или поздно приходится наблюдать пациента, состояние которого

заслуживает изложения как клинического случая. Поводом для представления своих наблюдений могут стать сочетанные заболевания, необычное развитие какого-то заболевания, редко встречающееся заболевание, побочные эффекты определенных методов лечения [16]. Секрет интересного описания заключается во внимательном наблюдении и обдумывании клинической практики. В сложившейся ситуации научных публикаций повезет тому, кому удастся описать совершенно новое наблюдение, но существует много редких и нетипичных случаев, которые тоже заслуживают представления коллегам. Вместе с тем редкий случай не является сам по себе поводом для публикации. Случай должен быть особенным, нести некое послание читателю. Описание может быть построено так, чтобы помочь ставить подобный диагноз в будущем или выбирать более адекватную схему лечения среди всех остальных. Для клинических случаев подходят пациенты с нетипичными состояниями, возможно, даже неизвестными, которые заставляют искать новый способ лечения. Вариантом выбора является, например, пациент, у которого наблюдается редкое осложнение заболевания или используется необычная процедура лечения. При этом важно указать, какая ключевая идея заключается в описании данного случая. Описание должно быть интересным для прочтения. Разумеется, талант автора сделает публикацию интересной, но недостаточно писательского мастерства, чтобы сделать интересным случай, который таковым не является.

При написании центральной части работы нужно придерживаться базовых правил клинической практики. Детали будут варьировать в зависимости от специфики, но описание случая должно быть выстроено хронологически и включать актуальный статус, результаты клинического анализа и все пояснения, которые необходимы для последующего описания течения заболевания. Описание должно быть полным, но настоящим умением будет выделение положительных характеристик, избегание излишнего омрачения повествования и акцента только на негативных, иногда мало-важных, аспектах. Рекомендуются представить, какие вопросы в действительности мог бы задать коллега (на это ориентируются, когда готовят устную презентацию случая), и позаботиться о том, чтобы ответы были

очевидны в рамках описания. Иллюстрации могут быть полезными, а в некоторых случаях необходимыми. Фото пациента или использованного оборудования, рисунки с операционными процедурами, графики физиологических параметров и таблицы, обобщающие все события, — все это при уместном использовании может многое объяснить читателю. Нужно помнить, что описывается конкретный пациент, а не просто случай, и важно сохранить полную конфиденциальность. Возраст, пол, профессия, место жительства могут быть для какого-либо журналиста достаточными сведениями, чтобы определить пациента. Даже если эта информация является ключевой для описания случая, следует отказаться от ее афиширования. Закрывание глаз на фотографии может скрыть личность пациента только от читателей, которые его не знают. Наиболее корректным будет получение письменного согласия пациента на начальном этапе подготовки клинического случая, особенно если планируется использовать фотоматериалы [6]. Некоторые журналы настаивают на выполнении этого условия.

*Обсуждение.* При подготовке описания случая редкого заболевания авторы зачастую делают текст слишком объемным, приводя значительный обзор литературы, особенно если была проделана большая работа по сбору информации, опубликованной по данной теме. Когда же речь заходит об обсуждении результатов, здесь многим авторам не хватает имеющегося у них опыта подготовки докладов по клиническим случаям. Основной целью обсуждения результатов является объяснение того, как и почему были приняты решения и какие уроки извлечены из этого опыта. Могут понадобиться некоторые литературные ссылки на другие случаи, но необходимо удерживаться от того, чтобы делать обзор литературы. Целью является определение смысла анализа данного случая, который поможет читателю понять, как действовать в подобных обстоятельствах в будущем.

*Этические аспекты научных публикаций.* Понятие «этика публикаций» включает многие моменты, связанные с проведением исследований и публикацией их результатов. Плагиат, конфликт интересов должны быть исключены из сферы научных исследований [14, 17]. Издатели также оказываются вовлеченными в

этические аспекты, связанные с процессом рецензирования работ и корректностью рекламной информации, содержащейся в журнале. Для авторов этика публикаций имеет два принципиально важных значения: корректность исследования и корректность публикации. Неэтичным считается, например, направление в редакцию работы, уже напечатанной или отправленной в иные издания.

Работы, которые проводились с участием людей либо лабораторных животных, должны быть оформлены в соответствии с требованием независимого органа, рассматривающего проблемы этики и морали, касающиеся исследований с привлечением людей, — этических комитетов. В случае если работа имеет экспериментальный компонент, должны быть соблюдены юридические и этические нормы как в исследованиях человека, так и в исследованиях на животных. Этические комитеты рассматривают вопросы, связанные с соблюдением общих принципов гуманизма, нравственности и биомедицинской этики. Методологическим основанием деятельности этических комитетов выступают биомедицинская этика и международные документы по общественному контролю соблюдения прав человека в соответствии с Хельсинкской декларацией и Международной хартией прав человека [17].

Хельсинкская декларация поддерживает рекомендации Нюрнбергского кодекса, принята Всемирной медицинской ассоциацией (World Medical Association) в 1964 г. и дополнялась в разных редакциях. Согласно декларации, комитет должен быть «независимым, то есть не связанным ни с исследователем, ни с финансирующей данное исследование структурой (или отдельным лицом), органом, действующим в соответствии с законодательством страны». Комитет «анализирует представленный протокол [исследования], вносит в него коррективы и дает рекомендации [по его одобрению или неодобрению]».

В России правовая база для создания этических комитетов обеспечивается законом Российской Федерации «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», принятым в 1993 г. Этому посвящена статья 16 «Комитеты (комиссии) по вопросам этики в области охраны здоровья граждан», где отмечается, что целями создания таких комитетов являются «защита прав человека и

отдельных групп населения в этой области, участие в разработке норм медицинской этики и решение вопросов, связанных с их нарушением, подготовка рекомендаций по приоритетным направлениям практической и научно-исследовательской деятельности, решение иных вопросов в области охраны здоровья граждан».

Этическое подтверждение требуется, когда исследование затрагивает [18]: пациентов и потребителей медицинских услуг системы здравоохранения; лиц, являющихся потенциальными участниками исследования вследствие их статуса — родственников или опекунов пациентов и потребителей медицинских услуг системы здравоохранения; доступ к данным, органам или другим тканям пациентов системы здравоохранения в прошлом или настоящем; эмбриональный материал или материал искусственного оплодотворения пациентов системы здравоохранения; недавно умерших в учреждениях системы здравоохранения; использование или возможный доступ к учреждениям системы здравоохранения; работников системы здравоохранения, рекрутированных как участников исследования в связи с их профессией. Если планируются публикации в высокоцитируемых журналах, рекомендуется получить согласие этического комитета до проведения исследования. Для этого нужно найти подходящий этический комитет из имеющихся комитетов при университетах, научно-исследовательских институтах, медицинских учреждениях; подготовить и подать соответствующий пакет документов, пройти очную процедуру экспертизы на заседании этического комитета. Обычно у исследовательского коллектива запрашивают описание процедуры получения информированного согласия, деперсонализации данных, описание процедуры сбора данных в соответствии с соблюдением безопасности и прав человека и т.п. При представлении статьи с описанием исследования на людях редакция зарубежного журнала также может запросить разрешение этического комитета. Многие авторы заранее добавляют информацию об одобрении исследования этическим комитетом и получении информированного согласия от участников исследования в разделе «Материал и методы исследования».

**Ограничения в публикации данных.** Не стоит публиковать исследования, в которых содержатся результаты интеллектуальной собствен-

ности, планируемые к патентованию. Получение патента на изобретение в большей степени защищает результаты исследований и разработок, чем публикации в научных рецензируемых изданиях, однако чтобы внедрить изобретение и получить признание, понадобится намного больше времени. Публикация своих научных достижений в авторитетных рецензируемых изданиях — оптимальное средство защиты для соискателя своих авторских прав на текст диссертации или его отрывки. Публикации с информацией об изобретении до получения патента как охранного документа возможны, если не раскрываются механизмы или суть разработки. Также в целях охраны интеллектуальной собственности при подготовке публикации не рекомендуется включать описание планируемых исследований, если они еще не выполнены.

**Благодарности.** Авторы благодарят президента Ассоциации научных редакторов и издателей Кириллову Ольгу Владимировну за консультации при подготовке публикации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Сведения об авторах:**

*Ди Ренцо Жан Карло* — д. м. н., декан факультета акушерства Университета Перуджи (Италия), директор Центра пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи (Италия), почетный секретарь International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO); <https://orcid.org/0000-0003-4467-240X>.

*Стажадзе Леван Лонгинозович* — д. м. н., проф., главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр экстренной медицинской помощи» Департамента здравоохранения Москвы; профессор кафедры скорой помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ; <https://orcid.org/0000-0002-8770-8655>; e-mail: stazhadze@mail.ru.

*Одинцова Вероника Викторовна* — к. м. н., советник директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гинекологии, акушерства и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова», исследователь Vrije Universiteit (Нидерланды, Амстердам Van der Boechorststraat 1, 1081), ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0002-9868-6981>; e-mail: veronika.science@gmail.com.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Методические рекомендации по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных. Авт.-сост. О. В. Кириллова, С. Л. Парфенова, Е. Г. Гришаккина и др. Под общ. ред. Кирилловой О. В. Ассоциация научных редакторов и издателей. М.: Наука; 2017. [Metodicheskie rekomendatsii po podgotovke i oformleniyu nauchnykh statei v zhurnalakh, indeksiruemykh v mezhdunarodnykh naukometriceskikh bazakh dannykh. Avt.-sost. O. V. Kirillova, S. L. Parfenova, E. G. Grishakina i dr. Pod obscshei red. Kirillovoi O. V. Asotsiatsiya nauchnykh redaktorov i izdatelei. M.: Nauka; 2017. (in Russian)].*

2. *Попова Н. Г., Коптяева Н. Н. Академическое письмо: статьи в формате IMRAD. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та; 2016. [Popova N. G., Koptiaeva N. N.*



*Akademicheskoe pismo: stati v formate IMRAD. Ekaterinburg: Izd-vo Ural. un-ta; 2016. (in Russian)].*

3. Asher R. Why are medical journals so dull? *Br. Med. J.* 1958; 2(5094): 502—3.

4. Юдин С. С. Избранные произведения. М.: Медгиз; 1960. [Yudin S. S. Izbrannyye proizvedeniya. M.: Medgiz; 1960. (in Russian)].

5. Мейер-Мей Ж. Современное обезболивание в хирургии. Под ред. Джанелидзе Ю. Ю. М. 1948. [Meyer-Mey Zh. Sovremennoye obezbolivaniye v kirurgii. Pod red. Dzhanelidze Yu.Yu. M. 1948. (in Russian)].

6. How to Write a Paper. 5th ed. Ed. by George M. Hall. John Wiley & Sons, Ltd. 2013.

7. Heinemann M. K. How Not to Write a Medical Paper. A Practical Guide. Thieme Medical and Scientific Publishers Private Limited. 2016.

8. Medical Subject Headings: <https://meshb-prev.nlm.nih.gov/search>.

9. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. *Annals of Internal Medicine.* 1997; 126: 36—47. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00006>.

10. Подготовка и издание научного журнала. Международная практика по этике редактирования, рецензирования, издания и авторства научных публикаций. Сборник переводов. Сост. О. В. Кириллова. М.: Финансовый университет; 2013. [Podgotovka i izdaniye nauchnogo zhurnala. Mezhdunarodnaya praktika po etike redaktirovaniya, retsenzirovaniya, izdaniya i avtorstva nauchnykh publikatsiy. Sbornik perevodov. Sost. O. V. Kirillova. M.: Finansovyi universitet; 2013. (in Russian)].

11. Rennie D., Yank V., Emanuel L. When Authorship Fails. *JAMA.* 1997; 278: 579—585. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550070071041>.

12. Horton R. The signature of responsibility. *Lancet.* 1997; 350: 5—6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66236-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66236-8).

13. Smith R. Authorship is dying: long live contributorship. *Br. Med. J.* 1997; 315: 686.

14. Международный комитет редакторов медицинских журналов: [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org) (дата: 15.01.18).

15. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина; 2016. [Lang T. A., Sesik M. Kak opisyyvat statistiku v meditsine. Annotirovannoye rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. M.: Prakticheskaya meditsina; 2016. (in Russian)].

16. Vandembroucke J. P. In defence of case reports and case series. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 330—4. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00017>.

17. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2000; 284(23): 3043—5. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3043>.

18. Schroter S., Plowman R., Hutchings A., Gonzales A. Reporting ethics committee approval and patient consent by study design in five general medical journals. *J. Med. Ethics.* 2006; 32(12): 718723. <https://doi.org/10.1136/jme.2005.015115>.

Поступила 16.03.18.

Опубликовано в журнале «Эндоскопическая хирургия». 2018; 3: 3—12.

Печатается с разрешения издательства «Медиа Сфера».



И. А. ВЕРЕС, С. Л. ВОСКРЕСЕНСКИЙ, О. А. ПЕРЕСАДА, Н. С. МИЛЮК

## ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Целью исследования явилась разработка шкалы количественной оценки степени тяжести инфекционного послеродового эндометрита (ИПЭ). Анализ признаков заболевания проведен у 92 родильниц (средний возраст  $25,3 \pm 5,4$  года) с ИПЭ. С помощью последовательного статистического анализа Вальда разработана шкала количественной оценки степени тяжести ИПЭ, которая основана на присвоении клиническим и лабораторно-инструментальным признакам послеродового эндометрита значений от 1 до 9 баллов. Представленная балльная шкала может быть использована в акушерско-гинекологической практике для определения выраженности клинических проявлений ИПЭ, а также для оценки эффективности различных методов терапии.

**Ключевые слова:** инфекционный послеродовой эндометрит, диагностика, степень тяжести.

*The aim of the study was to develop a methodology for quantifying the severity of infectious postpartum endometritis. In the work, a sequential statistical analysis of Wald is applied. The disease signs analysis was carried out in 92 puerperas (medium age  $25.3 \pm 5.4$  yrs) with infectious postpartum endometritis. Using the consistent statistical analysis of Wald, a method for quantifying the infectious postpartum endometritis severity was developed and the postpartum endometritis signs were scored from 1 to 9 points. The scoring scale developed can be used in the obstetric-gynecological practice for determining the clinical manifestations of infectious postpartum endometritis severity as well as for comparing the various therapies effectiveness.*

**Key words:** infectious postpartum endometritis, diagnosis, severity, score.

HEALTHCARE. 2019; 1: 42—47.

### OPTIMIZING DIAGNOSIS OF INFECTIOUS POSTPARTUM ENDOMETRITIS

I. A. Veres, S. L. Voskresensky, O. A. Peresada, N. S. Milyuk

Одной из актуальных проблем послеродового периода являются инфекционно-воспалительные заболевания. Частота послеродового эндометрита (ПЭ) после самопроизвольных родов составляет от 2 до 8%, в структуре послеродовых гнойно-септических заболеваний она превышает 40% [1—3].

Для инфекционного послеродового эндометрита (ИПЭ) характерно острое начало заболевания, высокая температура тела, лейкоцитоз крови более  $11 \cdot 10^9/\text{л}$ , повышенное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови более 9%, наличие гнойных лохий и рост патогенной микрофлоры свыше  $1 \cdot 10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ) при посеве из цервикального канала.

У пациенток с ИПЭ аэробно-анаэробные ассоциации обнаруживаются в 43% случаев, анаэробные ассоциации — в 24%, аэробные ассоциации — в 12%, монокультуры аэробов — в 13%, монокультуры анаэробов — в 8% [1—3]. Микробные комплексы представлены сочетаниями стафилококков с энтерококками и условно-патогенными видами семейства энтеробактерий. Среди анаэробов чаще выявляются бак-

тероиды. Достоверными этиологически значимыми возбудителями ПЭ являются также хламидии (19,6% случаев), трихомонады (7,1%), *Candida albicans* (7%), микоплазма и уреоплазма (25,3%). Среди возбудителей эндометрита встречаются вирус простого герпеса и цитомегаловирус. Тяжелые формы заболевания вызываются золотистым стафилококком и гемолитическим стрептококком группы А.

Клиническая картина ИПЭ в настоящее время характеризуется поздним проявлением симптомов, наличием стертых клинических форм, что часто приводит к недооценке тяжести состояния родильниц, назначению неадекватной терапии и, как следствие, к повторному поступлению родильниц на стационарное лечение с обострением недолеченного эндометрита. Следовательно, не вызывает сомнений актуальность поиска новых подходов к диагностике ИПЭ.

Метод количественной оценки тяжести клинической симптоматики послеродового эндометрита должен отличаться чувствительностью, объективностью и отражать степень проявления всех признаков заболевания.

Согласно литературным источникам, диагностические методы оценки степени тяжести ИПЭ, основанные на количественном статистическом анализе данных, отсутствуют. Большинство авторов предлагают ряд методологических подходов, которые базируются как на субъективных, так и на объективных признаках [4, 5].

Цель исследования — разработать способ количественной оценки степени тяжести ИПЭ.

### Материал и методы

Для разработки методики количественной оценки степени тяжести ИПЭ применен последовательный статистический анализ (ПСА) Вальда [6]. Научно-практическое обоснование ПСА и математические приемы его прикладного использования в медицине для диагностики заболеваний предложены Е. В. Гублером [7]. Алгоритм, лежащий в основе последовательного анализа Вальда, вытекает из основных постулатов теории вероятности и, в частности, из формулы Байеса, которая позволяет по известному факту вычислить вероятность того, что он был вызван данной причиной [8]. Для оценки информативности признака рассчитывали меру Кульбака [7].

Анализ клинической картины заболевания проведен у 92 родильниц с ИПЭ (средний возраст  $25,3 \pm 5,4$  года), находившихся на стационарном лечении в отделении послеродовых осложнений 3-й городской клинической больницы имени Е. В. Клумова г. Минска с 2016 по 2017 г. Из исследования исключены родильницы с признаками гипотонии матки в родах и послеродовом периоде.

В соответствии с методологией ПСА были сформированы две группы исследования — с легкой (46 женщин) и тяжелой (46 женщин) степенью патологического процесса. Для усиления контрастности различий частоты встречаемости признаков в сравниваемых группах, пациентки со средней степенью выраженности ПЭ из исследования исключались. Родильницы обеих групп были сопоставимы как по возрасту ( $25,2 \pm 5,5$  и  $25,6 \pm 5,1$  года соответственно), так и по анамнестическим данным. У родильниц обеих групп отмечены высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний верхнего дыхательного тракта (52,2 и 54,3%), наличие очагов хронической инфекции мочевыводящей системы (17,4 и 19,6%). Обращала на себя внимание боль-

шая частота перенесенных до беременности гинекологических заболеваний у родильниц обеих групп (45,7 и 43,4%). Течение настоящей беременности характеризовалось следующими осложнениями: кольпитом (69,6 и 67,4%), ранним токсикозом (10,9 и 13,0%), анемией (39,1 и 37%). Кроме того, наблюдались осложнения в родах: разрывы шейки матки и влагалища (15,2 и 17,4%), амниотомия производилась в 19,6 и 21,7% случаев соответственно.

Критериями включения пациенток в группу с легкой степенью патологического процесса явились следующие признаки: температура тела до  $37,4^{\circ}\text{C}$ ; лейкоцитоз от 9 до  $11 \cdot 10^9/\text{л}$ ; количество палочкоядерных нейтрофилов 5—7%; СОЭ до 30 мм/ч; данные УЗИ — незначительное увеличение объема матки. Критериями включения пациенток в тяжелую группу были температура тела  $38,0^{\circ}\text{C}$  и более; лейкоциты крови  $14 \cdot 10^9/\text{л}$  и более; число палочкоядерных нейтрофилов 11% и более; СОЭ 30 мм/ч и более; данные УЗИ — значительное увеличение объема матки и расширение ее полости более 15 мм.

Сбор данных проводили формализованно, согласно разработанной для этих целей информационной карте, в которую включали 19 признаков заболевания с указанием градаций их степени выраженности. Полученные сведения обрабатывали с помощью специально разработанного алгоритма на ЭВМ совместно с сотрудниками кафедры математического моделирования и управления БГУ.

Способ количественной оценки степени тяжести ИПЭ апробирован на рандомизированной выборке, включающей 40 родильниц (средний возраст  $24,2 \pm 3,9$  года). Исследование проводили в отделении послеродовых осложнений на базе 3-й городской клинической больницы имени Е. В. Клумова г. Минска в период с 2016 по 2017 г. Гнойно-воспалительные заболевания половой сферы до беременности перенесли 27,5% родильниц. В анамнезе у 40% женщин были эрозии шейки матки, эндоцервициты, кольпиты в различных сочетаниях, у 10% — воспалительные процессы придатков матки. Из осложнений в период гестации наиболее часто встречались анемия (22,5%), кольпиты (47,5%) и гестозы (12,5%), острые респираторные вирусные инфекции (35%) и пиелонефриты (15%). Родильницы с инфекционным послеродовым эндометритом получали лечение согласно

клиническим протоколам: внутривенное капельное введение 100 мл 0,5% раствора метронидазола 3 раза в сутки и гентамицина 240 мг, растворенного в 500 мл физиологического раствора, 1 раз в сутки в течение 7 сут.

### Результаты и обсуждение

С использованием ПСА Вальда определяли абсолютную, а затем относительную частоту встречаемости признаков и их градаций в группах. Затем в соответствии со статистическими технологиями Гублера исследовали информационную меру Кульбака, на основании которой рассчитывали диагностические коэффициенты и баллы для всех признаков и их градаций. Для удобства практического использования полученные коэффициенты округляли до целых чисел и количественную выраженность их пересчитывали по 9-балльной шкале (от 0 до 9 баллов) — наиболее оптимальной для статистических исследований в практике. Полученные таким образом коэффициенты с их балльной оценкой сведены в таблицу количественной оценки степени тяжести ИПЭ (табл. 1).

Представленная шкала разрабатывалась для оценки изменений выраженности тяжести заболевания в процессе лечения. Следовательно, в нее были включены признаки, которые наиболее существенно отражали степень тяжести клинических симптомов: жалобы роженицы, температура тела, лейкоцитоз, количество палочкоядерных нейтрофилов в крови, СОЭ, уровень гемоглобина, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), данные мануального влагалищного и ультразвукового исследований, результаты бактериального посева.

При использовании шкалы необходимо суммировать баллы, соответствующие градациям признаков заболевания. Величина суммарной балльной оценки на одну роженицу позволяет установить степень тяжести заболевания до и после лечения, а разность количественных оценок отражает эффективность проведенной терапии. Для легкой степени тяжести ИПЭ интервал суммарной балльной оценки составляет до 15 баллов; для средней степени — от 15 до 45 баллов; для тяжелой — более 45 баллов.

В литературе описаны различные методы диагностики ПЭ, однако они не всегда являются высокочувствительными и специфичными. Так, методика О. В. Ярустовской и соавт. основана на клинико-лабораторных и инструмен-

тальных методах оценки выраженности ПЭ, интенсивность каждого признака выражена в баллах — от 0 при минимальных и до 3 при максимальных проявлениях [9]. Однако 2- и 3-балльная оценка степени тяжести отдельного признака может вызвать статистически значимые погрешности при анализе полученных данных. Для количественной оценки состояния пациенток рекомендуется использовать динамичные признаки, которые значительно меняются в процессе наблюдения, а также широкая градуировка в балльной оценке, что существенно повышает чувствительность шкалы.

Методики российских исследователей М. А. Кучеренко и М. Г. Россейкиной включают оценку факторов, предрасполагающих к развитию эндометрита, а также признаки, характеризующие особенности течения родов и воспалительные изменения [2, 10]. Частоту встречаемости каждого признака выражали в процентном соотношении, балльную и экспертную оценку клинической картины заболевания не применяли.

Методология Б. Л. Гуртовой основана на использовании биохимических критериев с определением уровня маркеров воспалительной деструкции тканей, концентрации средних молекул и продуктов ПОЛ у рожениц с эндометритом [4]. Однако биохимические исследования этих параметров не являются доступными в условиях стационаров акушерского профиля. С целью диагностики тяжелых форм эндометрита у рожениц И. М. Мирон оценивает уровни лейкоцитарного индекса интоксикации, циркулирующих иммунных комплексов и количества лимфоцитов в аспирате из полости матки [5], что является инвазивной процедурой. В алгоритме диагностики и лечения послеродового эндометрита В. С. Горина и соавт. подробно представляют все клинические признаки ПЭ, включая анамнестические данные и особенности течения беременности [1]. Однако они анализируются лишь по 2-балльной шкале («нет/есть»), их количественная оценка отсутствует.

Результаты применения разработанного способа количественной оценки степени тяжести ИПЭ у 40 пациенток до и после лечения представлены в табл. 2. В группе исследования динамика выраженности признаков заболевания в процессе лечения имела достоверно позитивный характер. Так, если при госпитализации

суммарная средняя оценка степени тяжести ИПЭ на одну родильницу составила  $28,1 \pm 10,4$  балла, то после терапии снизилась до  $13,6 \pm 4,5$  балла ( $p < 0,032$ ), что отражает эффективность проведенной терапии у пациенток с ИПЭ.

Клинический пример. Пациентка С., 32 года, история болезни № 13044. Находилась в отделении послеродовых осложнений 3-й городской клинической больницы имени Е. В. Клумова г. Минска с 17.09.2018 по

Таблица 1

## Шкала количественной оценки степени тяжести инфекционного послеродового эндометрита

Признак, его градации	Балл
Жалобы на боли внизу живота:	
нет	0
есть	5
Температура тела, °С:	
норма	0
до 37,4	1
от 37,4 до 38	4
38 и более	6
Гнойные лохии:	
нет	0
есть	4
Количество лейкоцитов крови, $10^9$ /л:	
до 9,0	0
9,0—11,0	3
11,1—14,0	5
выше 14,0	7
Палочкоядерные нейтрофилы крови, %:	
до 5	0
5—7	1
8—10	2
11 и более	4
СОЭ, мм/ч:	
норма	0
до 30	3
30 и более	6
Гемоглобин крови, г/л:	
более 110	0
110—90	2
89—70	4
менее 70	7
Лейкоцитарный индекс интоксикации, ед.:	
до 1	0
от 1 до 2	1
от 2 до 3	2
3 и более	4
Рост патогенной флоры из цервикального канала, КОЕ/мл:	
нет роста	0
есть, до $1 \cdot 10^4$	1
есть, от $1 \cdot 10^4$ до $1 \cdot 10^6$	3
есть, $1 \cdot 10^6$ и более	5
Размер матки (по УЗИ):	
норма	0
незначительное увеличение объема матки	2
умеренное увеличение объема матки (от 400 до 600 см <sup>3</sup> ), длины матки (от 10 до 14 см), расширение полости (10—15 мм)	6
значительное увеличение объема матки (600 см <sup>3</sup> и более), длины матки (14 см и более), расширение полости (более 15 мм)	9
Наличие жидкости в малом тазу при УЗИ органов малого таза:	
нет	0
есть, незначительное количество	1
есть, умеренное количество	3
есть, значительное количество	6

## Динамика количественной оценки степени тяжести инфекционного ИПЭ

Количественная оценка	До лечения (n=40)	После лечения (n=40)
Суммарная средняя оценка в баллах на одну родильницу	28,1±10,4	13,6±4,5*
Средняя эффективность лечения (разница балльной оценки до и после лечения)	14,5±5,9	

\* $p < 0,05$  — статистически значимая разница между данными до и после лечения.

25.09.2018 с диагнозом «Послеродовой период 13-е сутки. Послеродовой эндометрит (инфекционный вариант)». При поступлении в стационар родильница предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 38,5°C (6 баллов), гнойные лохии (4 балла), боли внизу живота (4 балла), общую слабость и отсутствие аппетита. В анамнезе: хламидиоз, уреоплазмоз. У женщины 1-я беременность, 1-е роды. Беременность протекала на фоне обострения хронического гайморита с повышением температуры тела до 37,7°C в сроке 34 нед беременности, герпетической инфекции в 37 нед, хронического цервицита. В общем анализе крови при поступлении количество лейкоцитов составило  $22,6 \cdot 10^9/\text{л}$  (7 баллов), палочкоядерных нейтрофилов крови — 8% (2 балла), СОЭ — 37 мм/ч (6 баллов), гемоглобин —  $10^9$  г/л (0 баллов). Значение ЛИИ составило 3,2 единицы (4 балла). При бактериальном посеве из цервикального канала выявлен рост *S. aureus*  $1 \cdot 10^6$  КОЕ/мл (5 баллов). При УЗИ малого таза выявлено умеренное увеличение объема матки ( $451 \text{ см}^3$ ), длины матки (14,5 см), расширение полости (13 мм; 6 баллов) и наличие незначительного количества жидкости в малом тазу (3 балла).

Согласно разработанной шкале, общая сумма баллов выраженности всех признаков заболевания у пациентки до начала терапии составила 47, что соответствовало тяжелой форме заболевания. Поэтому пациентке проводили антибактериальную терапию по схеме: внутривенное капельное введение 100 мл 0,5% раствора метронидазола 3 раза в сутки и гентамицина 240 мг в 500 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 7 сут, омепразол по 20 мг внутрь ежедневно. Лечение пациентка переносила хорошо. Побочных явлений не было. В результате терапии исчезли жалобы, улучшилось общее самочувствие родильницы, появился аппетит. В ОАК на 7-е сутки терапии количество лейкоцитов составило  $9,1 \cdot 10^9/\text{л}$  (3 балла), палочкоядерных нейтрофи-

лов крови — 1% (0 баллов), СОЭ — 35 мм/ч (3 балла), гемоглобин — 130 г/л (0 баллов). Значение ЛИИ составило 2 единицы (1 балл). При бактериальном посеве из цервикального канала выявлено отсутствие роста микроорганизмов (0 баллов). Клиническая эффективность лечения сопровождалась положительными объективными результатами и динамикой УЗИ размеров матки и ее полости — выявлено незначительное увеличение объема матки ( $344 \text{ см}^3$ ; 2 балла), незначительное количество воспалительной жидкости в малом тазу (1 балл). Согласно шкале, общая сумма баллов степени выраженности всех признаков заболевания после лечения составила 10. Эффект лечения пациентки составил 37 баллов. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии спустя 7 сут терапии.

## Выводы

1. С помощью последовательного статистического анализа Вальда разработана шкала количественной оценки степени тяжести инфекционного послеродового эндометрита (легкая степень тяжести — суммарная балльная оценка составляет до 15 баллов; средняя степень — от 15 до 45 баллов; тяжелая — более 45 баллов), что позволяет осуществлять дифференцированный подход к лечению послеродового эндометрита.

2. Разработанный способ диагностики может быть использован для определения выраженности клинических проявлений ИПЭ, а также для оценки эффективности проводимой терапии в акушерско-гинекологической практике.

## Контактная информация:

Верес Ирина Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии.  
Белорусская медицинская академия последипломного образования.  
Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 263-41-32.

## Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горин В. С., Серов В. Н., Семенов Н. Н., Шин А. П. Диагностика и лечение послеродового эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2001; 6: 10—4.
2. Кучеренко М. А. Современные подходы к диагностике и лечению послеродовых инфекционных заболеваний. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011; 60(3): 98—101.
3. Пересада О. А., Кравчук З. И., Файсал М. и др. Функционально-метаболическое состояние клеток крови при послеродовом эндометрите и возможности медикаментозной коррекции. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2012; 5: 412—5.
4. Гуртовой Б. Л., Коноводова Е. Н., Бурлев В. А. Диагностическое значение определения эндотоксинов у родильниц с эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 1997; 2: 33—6.
5. Милов И. М. Прогнозирование, раннее выявление, лечение и комплексная профилактика гнойно-воспалительных заболеваний после родов и кесарева сечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996. 45 с.
6. Вальд А. Последовательный статистический анализ. М.: Физматгиз; 1960. 328 с.
7. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1978. 94 с.
8. Гурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика. Учебное пособие. М.: ИНФРА; 2012. 480 с.
9. Ярустовская О. В., Куликов А. Г., Ананьев В. А., Россейкина М. Г. Комплексное лечение острого послеродового эндометрита после абдоминального родоразрешения с применением. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2011; 5: 41—3.
10. Россейкина М. Г. Магнитотерапия в комплексном лечении послеродового эндометрита после кесарева сечения. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2009; 6: 21—3.

## REFERENCE

1. Gorin V. S., Serov V. N., Semenov N. N., Shin A. P. *Diagnosis and treatment of postpartum endometritis. Akusherstvo i ginekologiya*. 2001; 6: 10—4. (in Russian)
2. Kucherenko M. A. Current approaches to diagnosis and treatment of postpartum infectious diseases. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2011; 60(3): 98—101 (in Russian)
3. Peresada O. A., Kravchuk Z. I., Faisal M., et al. Functional and metabolic state of blood cells in postpartum endometritis and the possibility of medical correction. *Reproduktivnoe zdorovie. Vostochnaya Evropa*. 2012; 5: 412—5. (in Russian)
4. Gurtovoi B. L., Konovodova E. N., Burlev V. A. Diagnostic value of detecting endotoxins in puerperae with endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1997; 2: 33—6. (in Russian)
5. Mirov I. M. Prediction, early detection, treatment and comprehensive prevention of pyoinflammatory diseases following labor and caesarian section: Avtoref. diss. Moscow; 1996. (in Russian)
6. Vald A. Consistent statistical analysis. Moscow: Fizmatgiz; 1960. (in Russian)
7. Gubler E. V. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. L.: Meditsina. Leningr. otделение; 1978. (in Russian)
8. Gurman V. E. Theory of probability and mathematical statistics. Moscow: INFRA; 2012. (in Russian)
9. Yarustovskaya O. V., Kulikov A. G., Ananiev V. A., Rosseikina, M. G. The combined treatment of acute postpartum endometritis following delivery by Cesarean section with the use of magnetotherapy. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya*. 2011; 5: 41—3. (in Russian)
10. Rosseikina M. G. The use of magnetotherapy in the combined treatment of acute postpartum endometritis following caesarean section. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya*. 2009; 6: 21—3. (in Russian)

Поступила: 15.08.18.

Принята к печати: 30.10.18.



Н. Ф. СОРОКА, С. А. КОСТЮК, С. В. ШАРУБА

## ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Выявить особенности клинических проявлений, изменений лабораторных показателей и инструментальных данных при ревматоидном артрите, ассоциированном с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*.

**Материал и методы.** Изучали клинические проявления, лабораторные и инструментальные показатели 32 пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*, в возрасте от 20 до 68 лет и средней длительностью заболевания  $3,8 \pm 0,76$  года. Диагностику инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* осуществляли двумя методами: ПЦР в реальном времени в образцах из полости рта, уретры, цервикального канала, синовиальной жидкости, а также детекцией специфических антител (Ig M, Ig A, Ig G) в крови методом иммуноферментного анализа.

Для выявления клинико-лабораторных и инструментальных особенностей ревматоидного артрита, ассоциированного с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*, полученные результаты сравнивали с показателями 32 пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydia trachomatis*. Обе группы пациентов не различались между собой по полу ( $\chi^2=0,78$ ,  $p=0,376$ ), возрасту ( $p=0,068$ ) и длительности заболевания ( $p=0,087$ ). Обработку данных проводили с использованием программ MS Excel и STATISTICA 10 (серийный номер BXXR207F383402FA-V).

**Заключение.** Выявленные клинические, лабораторные и инструментальные особенности ревматоидного артрита, ассоциированного с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*, могут быть использованы врачами-ревматологами для более точной верификации диагноза и коррекции проводимой терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, инфекция *Chlamydomphila pneumoniae*.

**Objective.** To reveal the clinical manifestations features, the laboratory parameters and the instrumental data changes in case of rheumatoid arthritis associated with *Chlamydomphila pneumoniae* infection.

**Materials and methods.** The clinical manifestations, laboratory parameters and instrumental data of 32 patients with rheumatoid arthritis associated with *Chlamydomphila pneumoniae* infection aged from 20 to 68 years the average disease duration being  $3.8 \pm 0.76$  years were studied. The *Chlamydomphila pneumoniae* infection was diagnosed using 2 methods: the real-time PCR in the samples from the oral cavity, urethra, cervical canal, synovial fluid as well as the specific antibodies (Ig M, Ig A, Ig G) detection in the blood by ELISA. To identify the clinical, laboratory, and instrumental features of rheumatoid arthritis associated with *Chlamydomphila pneumoniae* infection, the results were compared with those of 32 patients with rheumatoid arthritis associated with *Chlamydia trachomatis* infection. Both groups of patients did not differ by the gender ( $\chi^2=0.78$ ,  $p=0.376$ ), the age ( $p=0.068$ ), and the disease duration ( $p=0.087$ ). The data were processed using MS Excel and Statistica 10 (serial number BXXR207F383402FA-V).

**Conclusion.** The revealed clinical, laboratory, and instrumental features of rheumatoid arthritis associated with *Chlamydomphila pneumoniae* infection can be used by rheumatologists for more accurate verification of the diagnosis and correcting the therapy.

**Key words:** rheumatoid arthritis, *Chlamydomphila pneumoniae* infection.

HEALTHCARE. 2019; 1: 48—53.

SPECIFIC FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE INFECTION

N. F. Soroka, S. A. Kostyuk, S. V. Sharuba

Современные научные данные указывают на то, что ревматоидный артрит (РА) — это отнюдь не однородное заболевание, а определенный клинико-иммунологический синдром. В основе формирования данной парадигмы лежит высокая вариабельность клинического течения указанной патологии, отсутствие доказанной единой концепции этиологии заболевания, несмот-

ря на наши обширные знания о его эпидемиологии, генетике и патогенезе.

В последние годы акцентируется внимание на нарушениях микробиоты кишечника и связи возникновения РА с такими возбудителями, как *Prevotella copri*, *Collinsella aerofaciens* [1]. Активно изучается гипотеза усиленного цитруллинирования пептидов периодонта под влиянием



*Porphyromonas gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* [2]. Однако доказано, что артритогенными свойствами обладают лишь некоторые бактерии кишечной группы и хламидии.

Среди представителей семейства *Chlamydiaceae* возбудитель урогенитальных воспалительных заболеваний *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) имеет прямую этиологическую причастность к реактивным артритам, спондилоартритам и может быть ассоциирована с РА [3—6].

Схожие морфологические и биологические свойства хламидий позволили ряду исследователей выдвинуть гипотезу о возможной триггерной роли и *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) в развитии РА и других артритов. Возбудитель действительно обнаруживается у пациентов с РА в синовиальной жидкости, синовиальной ткани, моноцитах периферической крови, а также у 10—13% пациентов с реактивными артритами, спондилоартритами и недифференцированными олигоартритами [7—14].

Имеет ли РА, вызванный *C. pneumoniae*, особенности клинической картины, отличающие его от РА, ассоциированного с инфекцией *C. trachomatis*, неизвестно. Установление этого факта и явилось главной целью данного исследования.

### Материал и методы

В Республиканском ревматологическом центре в период с 2012 по 2017 г. 408 пациентов с РА обследованы на носительство артритогенных инфекций. *C. pneumoniae* в виде моноинфекции выявлена у 32 (7,8%) лиц из общего числа обследованных пациентов, преимущественно женщин ( $\chi^2=12,2$ ,  $p<0,001$ ) молодого и среднего возраста ( $\chi^2=30,2$ ,  $p<0,001$ ) со средней длительностью заболевания  $3,8\pm 0,76$  года (табл. 1).

Ранняя стадия РА (длительностью менее 1 года) отмечалась у 11 (34,3%) пациентов, развернутая (1—2 года) — у 2 (6,2%) и поздняя (более 2 лет) — у 19 (59,3%) пациентов. РА был представлен 3 иммунологическими формами заболевания: серопозитивный вариант РА выявлен у 24 (75,0%) пациентов, серонегативный — у 5 (15,6%) и синдром Стилла — у 3 (9,3%).

Диагноз РА верифицировали согласно диагностическим критериям ACR/EULAR, синдром Стилла устанавливали на основании критериев М. Yamaguchi и соавт. [15].

Для подтверждения диагноза, изучения клинических проявлений и течения заболевания все пациенты прошли комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, заключавшееся в опросе, осмотре органов и систем, измерении температуры тела, уточнении состояния костно-суставной системы. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС) по методике 66/68, наличие деформаций суставов, выявляли поражение периартикулярных тканей. Пациенты оценивали активность заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Лабораторное общеклиническое исследование включало: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением общего белка, глюкозы, общего холестерина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антистрептолизина-О антител к циклическому цитруллинированному полипептиду (АЦЦП). После осмотра пациентов и получения результатов лабораторных данных рассчитывали индекс активности заболевания DAS28(3), учитывающий 3 параметра: ЧБС, ЧПС и уровень СОЭ по Вестергрену. Интерпретация DAS28(3): ремиссия — менее 2,7 балла, низкая активность заболевания — 2,7—3,2, средняя активность заболевания — 3,3—5,1 и высокая активность заболевания — более 5,1 балла.

С целью подтверждения диагноза и уточнения стадии заболевания пациентам выполняли рентгенографию пораженных суставов. Определение объема синовиальной жидкости ранних изменений в костно-суставной системе и поражений периартикулярных тканей проводили с помощью УЗИ суставов или МРТ. При наличии показаний пациентов консультировали смежные специалисты: оториноларинголог, дерматовенеролог, уролог, ортопед-травматолог, гинеколог, офтальмолог, пульмонолог.

Таблица 1

### Распределение пациентов с РА по полу и возрасту

Показатель	Количество пациентов
Пол:	
жен.	23 (71,8%)
муж.	9 (28,1%)
Возраст, лет:	
18—44	12 (37,5%)
45—59	15 (46,8%)
60—74	5 (15,6%)

Диагностику инфекции *S. pneumoniae* осуществляли двумя методами: ПЦР в реальном времени (РТ-ПЦР) и/или детекцией специфических антител (Ig M, Ig A, Ig G) в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). ДНК возбудителя определяли в образцах синовиальной жидкости, соскобах из полости рта, и, невзирая на то что хламидофила — респираторный патоген, у части пациентов инфекцию исследовали также в соскобах из уретры и цервикального канала (табл. 2).

Помимо диагностики хламидиоза, у пациентов исследуемой группы исключались другие бактериальные и герпесвирусные инфекции, обладающие или потенциально обладающие артритогенными свойствами, а именно: *S. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, определяемые с помощью РТ-ПЦР; *Yersinia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* — при постановке реакции пассивной гемагглютинации; *HSV*, *CMV*, *EBV* — при ИФА. При наличии анамнестических данных об укусе клеща пациента обследовали на Лайм-боррелиоз методом ИФА. По показаниям проводили серологическую диагностику вирусных гепатитов В и С с определением в сыворотке крови HBs-антигена и анти-HCV, ВИЧ-инфекции, а также сифилиса при постановке реакции микропреципитации. Все пациенты перед включением в исследование подписали форму информированного согласия на участие в нем.

Данные, полученные в результате обследования, обрабатывали с использованием программ MS Excel и STATISTICA 10 (серийный номер BXXR207F383402FA-V). Нормальность распределения признаков оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова. Достоверность различий количественных признаков определяли по критериям Стьюдента и Мана — Уитни, ка-

чественных признаков — по критериям  $\chi^2$  Пирсона, Фишера.

В группу сравнения методом направленного отбора включены 32 пациента обоего пола с диагнозом РА, ассоциированного с инфекцией *S. trachomatis*, обследованных по аналогичному плану. Верификацию диагноза в группе сравнения проводили также с использованием диагностических критериев ACR/EULAR (2010) и критериев М. Yamaguchi и соавт. для синдрома Стилла. Инфекция *S. trachomatis* подтверждена во всех 32 (100%) случаях методом РТ-ПЦР с обнаружением ДНК возбудителя в образцах из полости рта, половых путей или синовиальной жидкости. Соответственно при обследовании на другие артритогенные инфекции был получен отрицательный результат. Все пациенты исследуемой группы и группы сравнения не различались между собой по полу ( $\chi^2=0,78$ ,  $p=0,376$ ), возрасту ( $p=0,068$ ) и длительности заболевания ( $p=0,087$ ).

### Результаты и обсуждение

По результатам сравнения РА, вызванного *S. pneumoniae*, с РА, ассоциированным с инфекцией *S. trachomatis*, было установлено, что обе группы оказались сопоставимы между собой по иммунологическим вариантам заболевания (табл. 3).

Выявление особенностей дебюта РА, ассоциированного с инфекцией *S. pneumoniae*, проводилось на выборке из 31 пациента (у 1 (3,1%) пациента до проведения настоящего обследования была обнаружена инфекция *S. trachomatis*). Установлено, что у 7 (22,5%) пациентов дебюту артрита предшествовала острая или обострение хронической носоглоточной инфекции, что значимо отличало дан-

Таблица 2

#### Обнаружение инфекции *S. pneumoniae* у пациентов с РА методами РТ-ПЦР и ИФА

Место детекции инфекции <i>S. pneumoniae</i>	Общее число пациентов (n=32)	Количество пациентов с РА (n=29)	Количество пациентов с синдромом Стилла (n=3)
Полость рта	22/28* (78,5%)	20/25 (80,0%)	2/3
Мочеполовые пути:	3/10 (31,2%)	3	—
цервикальный канал	2	2	—
уретра	1	1	—
Синовиальная жидкость	3/5 (15,6%)	3	—
Полость рта + мочеполовые пути	2/10 (31,2%)	2	—
Антитела в крови	9/14 (64,2%)	7/12 (58,3%)	2

\*Первая цифра обозначает количество положительных результатов, вторая — количество проб.

Таблица 3

**Распределение пациентов с РА, ассоциированным с *C. pneumoniae* и *C. Trachomatis*, в зависимости от иммунологических вариантов заболевания**

Вариант РА	РА, ассоциированный с <i>C. pneumoniae</i>	РА, ассоциированный с <i>C. trachomatis</i>	Статистический критерий
Серопозитивный РА	24 (75,0%)	28 (87,5%)	F=0,02, p=0,168
Серонегативный РА	5 (15,6%)	1 (3,1%)	F=0,04, p=0,098
Синдром Стилла	3 (9,3%)	3 (9,3%)	F=0,0, p=0,664

ную группу от группы сравнения (F=0,12, p=0,004).

В дебюте заболевания клиническая картина РА, ассоциированного с инфекцией *C. pneumoniae*, представлена асимметричным вариантом суставного синдрома, выявленным у 13 (59,0%) из 22 пациентов, у них наблюдалось поражение более 1 сустава. Симметричное поражение, характерное для классического РА, отмечалось у 9 (40,9%) пациентов. В группе сравнения асимметричное поражение суставов встречалось у 10 (37,0%) пациентов из 27, у них поражено более 1 сустава. Симметричное поражение отмечено у 17 (62,9%), ( $\chi^2=2,37$ , p=0,123), что не являлось статистически значимым.

Воспаление более 5 суставов при РА, ассоциированном с *C. pneumoniae*, выявлено у 14 (45,1%) пациентов, олигоартрит с поражением до 5 суставов наблюдался в 8 (25,8%) случаях, воспаление 1 сустава в дебюте — у 9 (29,0%) пациентов, что не отличало их от группы РА, связанного с *C. trachomatis*, где полиартрит наблюдался также у 14 (43,7%) пациентов ( $\chi^2=0,01$ , p=0,910), олигоартрит — у 13 (40,6%), ( $\chi^2=1,56$ , p=0,212) и моноартрит — у 5 (15,6%), ( $\chi^2=1,64$ , p=0,20).

Установлено, что при полиартикулярном суставном синдроме у пациентов с РА, ассоциированным с инфекцией *C. pneumoniae*, чаще в патологический процесс вовлекались 2-й и 3-й проксимальные межфаланговые суставы кисти, что было выявлено у 9 (64,1%) пациентов против 2 (14,2%) в группе сравнения (F=0,26, p=0,009). В целом поражались суставы верхней конечности у пациентов с РА, ассоциированным с ин-

фекцией *C. pneumoniae*, в дебюте заболевания это происходило чаще, чем суставы нижних конечностей ( $\chi^2=3,91$ , p=0,048) по сравнению с РА, ассоциированным с *C. trachomatis*. Других особенностей клинической картины РА, ассоциированного с инфекцией *C. pneumoniae*, в начале заболевания получено не было.

Детализация состояния костно-суставной системы позволила установить, что в среднем через 3,8±0,76 года у 31 (96,8%) пациента из 32 развился полиартрит, в группе сравнения — у 32 пациентов. Анализ клинических данных показал, что у пациентов исследуемой группы при прогрессировании заболевания реже поражались локтевые, 2—4-е пястно-фаланговые, 2—4-е плюснефаланговые суставы (табл. 4).

Статистически подтвержденных различий при анализе таких симптомов, как изменение цвета кожных покровов над воспаленными суставами в виде цианотичности или гиперемии, наличие или отсутствие лихорадки, вовлечение в патологический процесс периартикулярных тканей и поражение других органов и систем, между группой исследования и группой сравнения получено не было.

При сравнении активности РА, ассоциированного с инфекцией *C. pneumoniae* и ассоциированного с *C. trachomatis*, значимые различия были получены только по ЧБС, ЧПС, значениям ВАШ и соответственно индекса DAS28(3), уровня РФ (табл. 5).

Как видно из приведенных данных, РА, ассоциированный с инфекцией *C. pneumoniae*, протекает с менее выраженными клиническими проявлениями и меньшей активностью воспалительного процесса.

Таблица 4

**Поражение суставов у пациентов с РА, ассоциированным с *C. pneumoniae* и *C. trachomatis***

Суставы	РА, ассоциированный с <i>C. pneumoniae</i>	РА, ассоциированный с <i>C. trachomatis</i>	Статистический критерий
Локтевые	8 (25,0%)	18 (56,2%)	$\chi^2=6,48$ , p=0,01
2—4-е пястно-фаланговые	17 (53,1%)	28 (87,5%)	F=0,14, p=0,002
2—4-е плюснефаланговые	13 (40,6%)	22 (68,7%)	$\chi^2=5,11$ , p=0,023

Показатели активности РА, ассоциированного с *C. pneumoniae* и *C. trachomatis*

Показатель	РА, ассоциированный с <i>C. pneumoniae</i>	РА, ассоциированный с <i>C. trachomatis</i>	Статистический критерий
Общее число лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	7,8±0,43	8,3±0,61	p=0,554
СОЭ, мм/ч	32,9±4,24	44,5±4,35	p=0,061
СРБ, мг/л	15,5 [3,2—36,1]	38,7—5,85	U=377,0, p=0,07
РФ, МЕ/мл	34,6 [9,6—105,5]	95,9 [55,0—204,5]	U=305,0, p=0,008
АЦЦП	131,0±26,82	167,3 [11,6—200,0]	U=473,0, p=0,757
ЧБС	10,0±1,49	17,3±1,33	p<0,001
ЧПС	8,6±1,27	12,8±1,32	p=0,025
ВАШ активности заболевания, мм	50,5±4,76	71,6±4,51	p=0,002
DAS28(3)	4,6±0,17	5,9±0,16	p<0,001

Рентгенологические данные показали, что в группе с РА, ассоциированным с *C. pneumoniae*, у 6 (18,7%) пациентов отсутствовали характерные рентгенологические проявления РА, при этом длительность заболевания составила 0,3—3,8 года. В группе сравнения, сопоставимой по длительности заболевания с исследуемой, пациентов без рентгенологических проявлений артрита не оказалось ( $F=0,10$ ,  $p=0,012$ ).

Таким образом, с инфекцией *C. pneumoniae* связан как серопозитивный вариант РА (75,0%), так и серонегативный (15,6%). Данная инфекция выявляется у 9,3% пациентов с синдромом Стилла.

Предполагать возможную ассоциацию РА с инфекцией *C. pneumoniae* следует в случаях, когда заболевание начинается с воспаления более 5 суставов (68,1%), особенно с вовлечением в патологический процесс 2-го и 3-го проксимальных межфаланговых суставов кисти — 64,1%,  $p=0,009$ , возникших после эпизода острой или обострения хронической носоглоточной инфекции — 22,5%,  $p=0,004$ .

По мере прогрессирования заболевания в отличие от РА, ассоциированного с инфекцией *C. trachomatis*, для РА, вызванного инфекцией *C. pneumoniae*, не характерно вовлечение в патологический процесс локтевых ( $p=0,01$ ), 2—4-х пястно-фаланговых ( $p=0,002$ ) и 2—4-х плюснефаланговых суставов ( $p=0,023$ ). Помимо этого, РА, ассоциированный с инфекцией *C. pneumoniae*, протекает с меньшей воспалительной активностью по сравнению с РА, связанным с инфекцией *C. trachomatis* (DAS28(3) 4,6±0,17 против 5,9±0,16,  $p<0,001$ ).

В отличие от РА, ассоциированного с *C. trachomatis*, рентгенологические признаки заболевания у пациентов с РА, связанным с ин-

фекцией *C. pneumoniae*, могут отсутствовать даже через 0,3—3,8 года.

**Контактная информация:**

Сорока Николай Федорович — д. м. н., профессор.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 272-57-93.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Н. Ф. С., С. В. Ш.  
Сбор информации и обработка: Н. Ф. С., С. В. Ш., С. А. К.  
Статистическая обработка данных: С. В. Ш.  
Написание текста: С. В. Ш.  
Редактирование текста: Н. Ф. С.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА**

- Roszyk E., Puszczewicz M. Role of human microbiome and selected bacterial infections in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2017; 55(5): 242—50.
- Sakkas L. I., Daoussis D., Lioussis S-N., Bogdanos D. P. The Infectious Basis of ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1853.
- Бадюкин В. В. Ревматология. Клинические лекции. М.: Литтерра; 2014. 616 с.
- Дейкун Д. А. Выявление возбудителей и обнаружение антител в выпотах синовиальной жидкости при ревматоидных артритах. *Актуальные проблемы медицины: сб. науч. статей Респ. науч.-практ. конф. и 21-й итог. сессии Гомельского гос. мед. ун-та. Гомель; 2012; 1: 186—9.*
- Лобзин Ю. В. Клинико-лабораторная диагностика хламидия-индуцированных артропатий. *Эпид. и инфекц. болезни.* 2010; 6: 48—51.
- Сорока Н. Ф. Ревматоидный артрит, ассоциированный с хламидийной инфекцией. *Здравоохранение.* 2009; 1: 5—9.
- Wilkinson N. Z. Lack of correlation between the detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(5): 845—54.
- Schumacher H. R. Lower prevalence of *Chlamydia pneumoniae* DNA compared with *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial tissue of arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(9): 1889—93.
- Gürard H. C. *Chlamydia pneumoniae* present in the human synovium are viable and metabolically active. *Microb. Pathog.* 2000; 29(1): 17—24.

10. Takeda H. J. A patient with adult Still's disease with an increased *Chlamydia pneumoniae* antibody titer. *Infect. Chemother.* 2002; 8(3): 262—5.

11. Ardeniz O. *Chlamydia pneumoniae* arthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(4): 504—8.

12. Contini C. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in patients with arthritis: significance and diagnostic value. *Rheum. Int.* 2011; 31(10): 1307—13.

13. Feng X. G. Recent *Chlamydia pneumoniae* infection is highly associated with active ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Scand. J. Rheum.* 2011; 40(4): 289—91.

14. Rizzo A. The role of *Chlamydia* and *Chlamydia* infections in reactive arthritis. *Intern. Med.* 2012; 51(1): 113—17.

15. Сорока Н. Ф. Синдром Стилла у взрослых: взгляд на проблему. *Здравоохранение.* 2014; 9: 51—6.

6. Soroka N. F. Rheumatoid arthritis associated with chlamydial infection. *Zdravoohranenie.* 2009; 1: 5—9.

7. Ardeniz O. *Chlamydia pneumoniae* arthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(4): 504—8.

8. Contini C. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in patients with arthritis: significance and diagnostic value. *Rheum. Int.* 2011; 31(10): 1307—13.

9. Feng X. G. Recent *Chlamydia pneumoniae* infection is highly associated with active ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Scand. J. Rheum.* 2011; 40(4): 289—91.

10. Gerard H. C. *Chlamydia pneumoniae* present in the human synovium are viable and metabolically active. *Microb. Pathog.* 2000; 29(1): 17—24.

11. Rizzo A. The role of *Chlamydia* and *Chlamydia* infections in reactive arthritis. *Intern. Med.* 2012; 51(1): 113—17.

12. Schumacher H. R. Lower prevalence of *Chlamydia pneumoniae* DNA compared with *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial tissue of arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(9): 1889—93.

13. Takeda H. J. A patient with adult Still's disease with an increased *Chlamydia pneumoniae* antibody titer. *Infect. Chemother.* 2002; 8(3): 262—5.

14. Wilkinson N. Z. (1998) Lack of correlation between the detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(5): 845—54.

15. Soroka N. F. Still's syndrome in adults: a look at the problem. *Zdravoohranenie.* 2014; 9: 51—6. (in Russian)

Поступила 16.11.18.

Принята к печати 23.11.18.

## REFERENCES

1. Roszyk E., Puszczewicz M. Role of human microbiome and selected bacterial infections in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2017; 55(5): 242—50.

2. Sakkas L.I., Daoussis D., Lioussis S-N., Bogdanos D. P. The Infectious Basis of ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1853.

3. Badokin V. V. *Rheumatology. Clinical lectures.* M.: Litterra; 2014. 616 с.

4. Deykun D. A. Identification of pathogens and detection of antibodies in the synovial fluid exudates in rheumatoid arthritis. *Aktual'nye problemy mediciny: sb. nauch. statej Resp. nauch.-prakt. konf. i 21-j itog. sessii Gomel'skogo gos. med. un-ta. Gomel';* 2012; 1: 186—9.

5. Lobzin Yu. V. Clinical and laboratory diagnosis of chlamydia-induced arthropathy. *Jepid. i infekc. bolezni.* 2010; 6: 48—51.



<sup>1</sup>Д. А. ДАВЫДОВ, <sup>1</sup>К. Г. РУКША, <sup>2</sup>П. А. ПЕРЕВОЩИКОВ, <sup>2</sup>О. В. ГУЛЕНКО, <sup>2</sup>А. С. ПОРТЯНКО, <sup>1</sup>Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ

## НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ПРЯМОЙ КИШКИ С АБЕРРАНТНЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Особенностью представленного случая низкодифференцированной аденокарциномы прямой кишки является отсутствие экспрессии ряда органоспецифичных кишечных маркеров (цитокератин-20, CDX2). В диагностике рассмотренного редкого иммунофенотипического варианта аденокарциномы прямой кишки необходимо использовать расширенную панель антител во избежание ошибочной интерпретации результатов иммуногистохимического окрашивания.

**Ключевые слова:** аденокарцинома, прямая кишка, иммунофенотип, цитокератины.

*The case of rectum poorly differentiated adenocarcinoma described is specific due to lack of expression of a number of organ-specific intestinal markers (cytokeratin 20, CDX2). When diagnosing the rectum adenocarcinoma of a rare immunophenotype an extended panel of antibodies should be used in order to exclude the immunohistochemical staining incorrect interpretation.*

**Key words:** adenocarcinoma, rectum, immunophenotype, cytokeratins.

HEALTHCARE. 2019; 1: 54—56.

RECTUM POORLY-DIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA OF ABERRANT PHENOTYPE

D. A. Davydov, K. G. Ruksha, P. A. Perevoshchikov, O. V. Gulenko, A. S. Portyanko, E. D. Tcherstvy

Стандартным подходом к диагностике недифференцированных опухолей является иммунофенотипирование. Первый этап включает установление принадлежности к широкой гистогенетической группе посредством так называемой первичной панели антител. Затем тканевое и, по возможности, органное происхождение опухоли выявляется путем применения маркеров с более узким спектром специфичности.

В дифференциальной диагностике карцином первостепенное значение имеет профиль цитокератинов (СК). Определение экспрессии СК7/СК20 может быть особенно полезно в диагностике карциномы предстательной железы (СК7–/СК20–) и уротелиальной карциномы (СК7+/СК20 — вариабельно), плоскоклеточной карциномы (СК7–) и уротелиальной карциномы (СК7+), метастатической колоректальной карциномы (СК7–/СК20+) и первичного немутационного рака яичников, эндометрия, легкого или молочной железы (СК7+/СК20–) [1–3]. Типичный иммунофенотип колоректальной карциномы представлен сочетанием экспрессии СК20, CDX2, карциноэмбрионального антигена (СЕА) при отсутствии экспрессии СК7 [4, 5]. Приме-

нение комплекса маркеров позволяет предотвратить возможные ошибки интерпретации, связанные со снижением уровней экспрессии антигенов по мере уменьшения степени дифференцировки опухоли.

Ниже приводится случай опухоли толстой кишки, который может представлять определенные затруднения в дифференциальной диагностике ввиду аберрантной экспрессии маркерных антигенов.

В связи с наличием клинической симптоматики, указывающей на наличие неопластического процесса в толстой кишке, пациентке Н. (71 год) выполнена колоноскопия в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». При эндоскопическом исследовании обнаружена изъязвленная опухоль прямой кишки, взята биопсия. У пациентки в анамнезе имел место рак тела матки, по поводу которого 18 лет назад было проведено комбинированное лечение.

При гистологическом исследовании биоптата опухоль представлена полями мелких разрозненных атипичных клеток, очагово формирующих примитивные комплексы. Ядра клеток крупные, с хорошо различимыми ядрышками,

глыбчатым хроматином. Определяется большое количество фигур митоза. Обращает на себя внимание соседство описанных опухолевых комплексов с неизменными криптами толстой кишки (без признаков дисплазии), что позволяет исключить вторичную природу рассматриваемой опухоли (рис. 1, цв. вклейка).

Опухолевые клетки характеризовались отсутствием экспрессии CK7, CK20, CDX2, CK5/6, но экспрессировали CK18 и CK19 (рис. 2, цв. вклейка). С учетом данных иммуногистохимического исследования было дано заключение о наличии в слизистой оболочке толстой кишки фокуса роста низкодифференцированной карциномы, иммунофенотип которой не соответствует аденокарциноме кишечного типа, плоскоклеточной карциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением других антител не выполнялось ввиду ограниченности объема биопсийного материала.

Через 8 сут от момента взятия биопсии пациентке выполнена радикальная операция. Гистологически опухоль была представлена полями разрозненных высокоатипичных клеток с очаговым формированием солидных полей, редкими примитивными тубулами, составляющими менее 5% площади исследованных срезов опухоли. Подтверждено врастание опухоли в параректальную жировую клетчатку при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоузлов (исследовано 13 лимфоузлов).

Результаты иммуногистохимического окрашивания операционного и биопсийного материала с соответствующими антителами не различались. Дополнительно операционный материал был окрашен с использованием антител к виллину, СЕА, CD10, CD56, хромогранину, р63, СА19-9. Экспрессия опухолевыми клетками виллина и СЕА (рис. 3, цв. вклейка) при отсутствии экспрессии остальных вышеупомянутых маркеров позволила отнести данную опухоль к низкодифференцированной аденокарциноме толстой кишки с абберрантным иммунофенотипом.

Диагностическая сложность приведенного случая обусловлена комплексом факторов:

- 1) гистологическая картина низкодифференцированной карциномы получена в биопсийном материале ограниченного объема;
- 2) наличие рака тела матки в анамнезе;
- 3) абберрантный (нетипичный) профиль экспрессии иммуногистохимических маркеров.

Гистотопографическое взаимоотношение опухоли и неизменной слизистой оболочки в биопсийном материале (отсутствие очевидной связи с опухолью, градиента нарастания дисплазии) позволило заподозрить метастатическое поражение толстой кишки. Случаи метастатического поражения толстой кишки при эндометриальной аденокарциноме описаны в литературе, хотя и являются крайне редкими. Определение экспрессии CK7, CK20 и CDX2 в данной ситуации представлялось наиболее рациональным диагностическим подходом [4]. CK7 экспрессируется многими эпителиальными клетками, в том числе желчного пузыря, желчных и панкреатических протоков, эндометрия, маточных труб, шейки матки, молочной железы, мочевого пузыря. Экспрессия CK20 ограничена несколькими системами органов и описана в опухолях уротелиального происхождения, опухолях из клеток Меркеля, аденокарциномах желудка, желчных протоков, поджелудочной железы, а также в подавляющем большинстве аденокарцином толстой кишки [6, 7]. Экспрессия CDX2 определяется в 72—99% случаев колоректальных карцином [2, 8, 5].

Для большинства колоректальных карцином типичен иммунофенотип CK7-/CK20+. По данным R. Bayrak и соавт., CK7-/CK20- фенотип имел место лишь в 1,7% аденокарцином толстой кишки [9]. Кроме того, в представленном случае опухолевые клетки не экспрессировали CDX2. По данным M. A. Landau и соавт., CK20-/CDX2- аденокарциномы толстой кишки составляли около 6% от всех случаев и чаще наблюдались в подгруппе BRAF-мутантных опухолей с наличием микросателлитной нестабильности (до 13%) [10].

Таким образом, аденокарцинома толстой кишки с абберрантной иммуногистохимической экспрессией органоспецифических маркеров, таких как CK20 и CDX2, является относительно редким иммунофенотипическим вариантом, который может представлять определенные трудности для морфологической диагностики. Существование иммунофенотипической гетерогенности внутри относительно узких гистогенетических групп опухолей ставит вопрос о природе варибельности иммуногистохимического профиля. В будущих исследованиях представляется необходимым сопоставление иммунофенотипа опухолей и их белкового состава, в том числе с целью выявления новых диагностических и прогностических маркеров.

**Контактная информация:**

Давыдов Денис Александрович — к. м. н., ассистент кафедры патологической анатомии.

Белорусский государственный медицинский университет.

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

Сл. тел.: +375 29 392-68-54.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Д. А. Д., К. Г. Р., П. А. П., О. В. Г., А. С. П., Е. Д. Ч.

Сбор и обработка материала: Д. А. Д., К. Г. Р., П. А. П., О. В. Г.

Написание текста: Д. А. Д., К. Г. Р., П. А. П., О. В. Г., А. С. П., Е. Д. Ч.

Редактирование: Д. А. Д., К. Г. Р., П. А. П., О. В. Г., А. С. П., Е. Д. Ч.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Bassily N. H., Vallorosi C. J., Akdas G., et al. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 in prostate adenocarcinoma and bladder urothelial carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000; 113: 383—8.
2. Chu P., Wu E., Weiss L. M. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod. Pathol.* 2000; 13: 962—72.
3. Loy T. S., Calaluce R. D., Keeney G. L. Cytokeratin immunostaining in differentiating primary ovarian carcinoma from metastatic colonic adenocarcinoma. *Mod. Pathol.* 1996; 9: 1040—4.
4. Hernandez B. Y., Frierson M. F., Moskaluk C. A., et al. CK20 and CK7 protein expression in colorectal carcinoma: demonstration of the utility of a population-based tissue microarray. *Hum. Pathol.* 2005; 36: 275—81.
5. Werling R. W., Yaziji H., Bacchi C. E., et al. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 303—10.
6. Righi A., Betts C. M., Marchetti C., et al. Merkel cells in the oral mucosa. *Int. J. Surg. Pathol.* 2006; 14: 206—11.
7. Stenling R., Lindberg J., Rutegard J., et al. Altered expression of CK7 and CK20 in preneoplastic and neoplastic lesions in ulcerative colitis. *APMIS* 2007; 115: 1219—26.
8. De Lott L. B., Morrison C., Suster S., et al. CDX2 is a useful marker of intestinal-type differentiation: a tissue microarray-based study of 629 tumors from various sites. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 1100—5.
9. Bayrak R., Haltas H., Yenidunya S. The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody. *Diagn. Pathol.* 2012; 7: 9.
10. Landau M. A., Kuan Shih-Fan, Chiosea S. L., et al. BRAF-mutated microsatellite stable colorectal carcinoma: an aggressive adenocarcinoma with reduced cdx2 and increased cytokeratin 7 immunohistochemical expression. *Hum. Pathol.* 2014; 45(8): 1704—12.

Поступила 22.10.2018.

Принята к печати 22.10.2018.





*Журнал «Здравоохранение. Healthcare» открывает новую рубрику «Медицинское право». Использование информационных технологий и безграничные возможности коммуникаций привели к трансформации отношений между врачом и пациентом. Доступ к данным об опасностях и осложнениях, нежелательных событиях и угрозах для здоровья расширяется, знания выходят за пределы медицинского сообщества, все больше требований предъявляется к системам безопасности в здравоохранении. Цель рубрики — освещение общих и частных вопросов правового регулирования профессиональной деятельности в системе здравоохранения и повышение юридической грамотности медицинских работников.*

<sup>1</sup>Г. А. ВАСИЛЕВИЧ, <sup>2</sup>В. С. МИЛОШЕВСКИЙ, <sup>3</sup>Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ

## ОСНОВЫ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Палата представителей Национального собрания Республики Беларусь, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Медицина — область человеческой деятельности, которая обеспечивает сохранение жизни человека, лечение при болезни или травме. Современный уровень оказания медицинской помощи, использование сложной медицинской техники и технологий позволили достичь значительных успехов в лечении многих заболеваний. Но лечение, кроме положительного эффекта, всегда сопровождается рисками осложнений, информация о которых в настоящее время выходит за пределы сообщества медицинских работников. Практически всеобщее высшее образование, доступ к получению любой информации в интернете, возможность коммуникации посредством социальных сетей привели к тому, что все учреждения здравоохранения при оказании медицинской помощи постоянно контролируются и оцениваются общественностью, а в случае необходимости и правовыми структурами. В связи с этим назрела потребность в разработке вопросов правового взаимоотношения между пациентами и учреждениями здравоохранения, пациентами и врачами, врачами и юристами.*

**Ключевые слова:** медицинское право, мораль, этика, закон, правовые отношения, субъект правоотношения, объект правоотношения, акт законодательства.

*Medicine is the sphere of human activities providing human life protection, treatment in case of a disease or of an injury. The nowadays level of medical care, appliance of complex medical equipment and technologies have made possible a pronounced progress in managing numerous diseases. However, treatment in addition to a positive effect is accompanied by risks of complications becoming known to persons outside the medical workers associations. The higher education has become available to practically everyone, information is available via the Internet, communications have become possible via social networks resulting in the community monitoring and assessing of health care at medical institutions capable to be controlled by legal structures if necessary. Therefore, aspects concerning legal relations between patients and public health institutions, patients and doctors, doctors and lawyers require specifying.*

**Key words:** medical law, morality, ethics, law, legal relations, subject of legal relationships, object of legal relationships, act of legislation.

HEALTHCARE. 2019; 1: 57—60.

FUNDAMENTALS OF LEGAL REGULATION OF PUBLIC HEALTHCARE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

G. A. Vasilevich, V. S. Miloshevsky, Yu. G. Degtyarev

В странах с различными историческими, политическими и культурными традициями на протяжении долгого времени складывались разные подходы к организации системы оказания медицинской помощи. Она формировалась с учетом возможностей экономики, уровня медицинской науки и потребностей населения. В настоящее время в связи с изменением экономического уклада, возрастной и социальной структуры общества, успехами медицинской науки меняются и отношения между врачами и пациентами. Чем больше совершенствуются методы лечения,

чем более совершенной становится медицинская техника, тем большие запросы появляются у пациентов.

Информация о достижениях медицины, возможных угрозах для здоровья человека становится широко доступной не только для медработников, но и для широкой общественности. Такая осведомленность приводит к тому, что люди ожидают только хороших результатов лечения любых заболеваний, отсутствия медицинских ошибок.

В то же время во всех странах, независимо от их экономического развития, наблюдается следующий

парадокс. Во-первых, граждане считают, что качество медицинской помощи в их стране намного ниже того, которое должно быть, и, во-вторых, каждый пациент думает, что при лечении врач допускает слишком много ошибок. Часто такое мнение у людей формируют СМИ, которые, желая повысить свой рейтинг, широко освещают и обсуждают неблагоприятные исходы лечения пациентов (особенно резонансные случаи) в учреждениях здравоохранения. К тому же СМИ нередко используют непроверенную информацию, например сообщения пользователей интернета, которые выражают свою субъективную оценку врачей и учреждений здравоохранения. Современное общество снисходительно принимает упущения в экономике, культуре, но излишне категорично относится к недостаткам в медицине.

Классические отношения, в которых пациент должен слепо подчиняться решению врачей, остались в прошлом. Вследствие повышения образованности и информированности общества медицина вступила в эпоху учета мнения и необходимости информирования пациентов. Логичным результатом такого отношения стало значительное увеличение количества судебных разбирательств, в которых в качестве ответчиков выступают врачи и медицинские учреждения. И это международная проблема. Данная ситуация еще больше осложняется, когда люди пользуются услугами платной медицины, ведь в этом случае они ожидают только благоприятного результата. В случае возникновения неблагоприятного исхода лечения, врачу приходится доказывать, что он предпринял все возможное для сохранения жизни и здоровья пациента. Иными словами, возникают проблемы с доказыванием отсутствия вины.

В настоящее время во всех странах деятельность врачей регламентируется широким спектром нормативных правовых актов. Важно, чтобы врачи их знали, поскольку это поможет им избежать проблем во взаимоотношениях с пациентами, обеспечить себе защиту от необоснованных претензий. В то же время необходимо, чтобы не только медицинские учреждения и врачи, но и те, кто пользуется медицинскими услугами, соблюдали нормы, регулирующие общественные отношения. В этой связи полезно сослаться на европейские документы, участником которых наше государство хоть и не является, но их положения важно учитывать при формировании новой парадигмы отношений. Например, в соответствии с Конвенцией о защите прав человека и основных свобод (заключена в г. Риме 4 ноября 1950 г.) [1], каждый самостоятелен и имеет право на реализацию своих желаний, устремлений, интересов, при этом он не должен ущемлять интересов других лиц, нарушать нормы морали, которые существуют в данном обществе. В свою очередь, общество не может существовать, если каждый человек не будет соблюдать установленные правила. «Правильное» поведение человека в обществе можно обеспечить либо путем убеждения следовать этическим нормам, либо путем принуждения соблюдать нормы законов.

Медицина относится к виду деятельности, где предъявляются чрезвычайно высокие моральные требования к людям, которые занимаются ею профессионально. Поэтому важно иметь профессиональные нормы для медицинской сферы, которые отражают

корпоративную мораль медицинской профессии в целом и исходят из общепризнанной организации, определяющей общие обязанности врачей. Такой организацией является Всемирная медицинская ассоциация, которая в 1949 г. в Лондоне на Генеральной ассамблее, конкретизировав ряд положений Женевской декларации 1948 г., приняла Международный кодекс медицинской этики (с дополнениями в 1968, 1983 и 1994 гг.) [2]. В соответствии с названным Кодексом:

- врач должен всегда поддерживать наивысшие профессиональные стандарты;
- принимая профессиональные решения, врач должен исходить из соображений блага для пациента, а не из собственных материальных интересов;
- вне зависимости от профессиональной специализации, врач должен ставить во главу угла сострадание и уважение к человеческому достоинству пациента и полностью отвечать за все аспекты медицинской помощи;
- врач должен быть честен в отношениях с пациентом и коллегами и не имеет права покрывать коллег, обманывающих своих пациентов [2].

При этом данный Кодекс указывает, что с нормами медицинской этики не совместимы:

- а) самореклама, если она специально не предусмотрена законами страны и этическим кодексом национальной медицинской ассоциации;
- б) выплата врачом комиссионных за направление к нему пациента либо получение платы или иного вознаграждения из любого источника за направление пациента в определенное лечебное учреждение, к определенному специалисту или назначение определенного вида лечения без достаточных медицинских оснований.

Врач должен уважать права пациента, коллег, других медицинских работников, а также хранить врачебную тайну. Он должен быть крайне осторожен, давая информацию об открытиях, новых технологиях и методах лечения через непрофессиональные каналы, и утверждать лишь то, что проверено им лично.

В Международном кодексе медицинской этики определены обязанности врача по отношению к пациенту:

- с целью сохранения здоровья и жизни пациента врач должен использовать весь свой профессиональный потенциал. Если необходимое обследование или лечение выходит за уровень возможностей врача, он должен обратиться к более компетентным коллегам;
- смерть больного не освобождает врача от обязанности хранить врачебную тайну;
- оказание urgentной помощи — человеческий долг врача.

Кроме того, в указанном Кодексе прописаны и обязанности врачей по отношению друг к другу:

- по отношению к своим коллегам врач должен вести себя так, как он хотел бы, чтобы они вели себя по отношению к нему;
- врач не должен переманивать пациентов у своих коллег [2].

Этические нормы являются кодексом поведения, который помогает человеку решить, что правильно или неправильно и как действовать. Однако они не имеют юридической силы и их нарушение может

привести лишь к порицанию, собственным моральным страданиям. Такой силой обладает закон. Он содержит обязательные для исполнения правила и положения, которые регулируют общественные отношения и действия отдельных его членов. Цель закона — поддерживать социальный порядок и мир и защищать интересы всех людей в обществе. Закон принимается законодательным органом власти (в Республике Беларусь таким органом является Парламент — Национальное собрание Республики Беларусь). Нарушение закона обязательно приводит к наказанию.

Несмотря на указанные различия, закон и этика не являются оторванными друг от друга понятиями. Они соотносятся между собой, как огонь и охваченный им уголь. Этика является фундаментом, на котором базируется закон, в то время как закон представляет собой конкретное внешнее облачение принципов этики.

Закон является одним из факторов, которые формируют характер и поведение у людей. Каждый день мы выполняем определенные действия, не задумываясь о том, что они прописаны в каком-то законе. Например, если закон диктует получать у пациента информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство, само собой разумеется, что данная обязанность станет стандартным поведением врачей. Несмотря на давность, остается актуальным высказывание Аристотеля, что законодатели делают граждан хорошими, формируя в них привычки.

В то же время общество и профессиональная среда не однородны. Ожидать соблюдения закона от всех его членов нереалистично. Следить за выполнением законов в обществе должна властная структура, наделенная функцией контроля и управления. Такой структурой является государство — политическая организация общества (устойчивого союза отдельных индивидов, созданного для достижения общего интереса, имеющего единую цель, общий язык, культуру, образ жизни, территорию), действующая на определенной территории в качестве средства, выражающего интересы всех слоев общества, и механизма регулирования, управления и подавления общества.

Люди, взаимодействуя друг с другом, с организациями, государством, вступают в различные общественные отношения. **Правовыми** отношениями становятся тогда, когда у их участников возникают взаимные права и обязанности, которые регулируются нормами права. Участники правовых отношений называются **сторонами (субъектами)**. В Республике Беларусь в качестве субъектов правовых отношений могут выступать физические лица, юридические лица и публично-правовые образования (Республика Беларусь, административно-территориальные единицы). Чаще всего в правовых отношениях участвуют две стороны, например: государство и гражданин, пациент и учреждение здравоохранения, которое оказывает ему медицинскую помощь. То, на что направлены права и обязанности субъектов правоотношений, по поводу чего они вступают в юридические связи называется **объектом правоотношения**.

Система правовых отношений, субъектами которых являются лица, обращающиеся за медицинской по-

мощью, и лица, правомочные оказывать такую помощь, регулируется **медицинским правом**. Объект медицинских правоотношений — жизнь и здоровье гражданина. Законодательство, регулирующее правоотношения в сфере оказания медицинских услуг, представляет собой весьма разветвленную многоуровневую структуру, комплексный характер которой опосредуется проявлением регулятивных норм различных отраслей права: конституционного, гражданского, уголовного, административного, экологического права.

Система связи между всеми правовыми актами, их иерархия устанавливаются Законом Республики Беларусь от 17.07.2018 № 130-З «О нормативных правовых актах» (вступает в силу с 1 февраля 2019 г.) [3]. В законе приводится полный список видов нормативных правовых актов, применяемых в Республике Беларусь, и определяется их юридическая сила.

Нормы медицинского права содержат: законодательные акты (Конституция Республики Беларусь, законы Республики Беларусь, декреты и указы Президента Республики Беларусь); распоряжения Президента Республики Беларусь; постановления Правительства Республики Беларусь; акты Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Ниже в порядке убывания их юридической силы приводятся нормативные правовые акты, нормы которых обеспечивают правовое регулирование системы здравоохранения Республики Беларусь.

Конституция Республики Беларусь — законодательный акт высшего уровня, определяющий главные правовые нормы и принципы [4]. В сфере здравоохранения основное значение имеют статьи, гарантирующие право на жизнь (ст. 24) и на охрану здоровья (ст. 45), на достойный уровень жизни, включая достаточное питание, одежду, жилье и постоянное улучшение необходимых для этого условий (ст. 21), на здоровые и безопасные условия труда (ст. 41), на социальное обеспечение в старости, в случае болезни, инвалидности, утраты трудоспособности (ст. 47). Конституция Республики Беларусь гарантирует защиту семьи, материнства, отцовства и детства (ст. 32). На основе и в соответствии с Конституцией Республики Беларусь издаются иные акты государственных органов.

В числе законов, регулирующих медицинскую деятельность в Республике Беларусь, следует указать следующие: «О здравоохранении» (18.06.1993 № 2435-XII) — особо важный документ, в котором изложена система охраны здоровья граждан Республики Беларусь [5], «О лекарственных средствах» (от 20.07.2006 № 161-3), «О безопасности генно-инженерной деятельности» (от 09.01.2006 № 96-3), «О наркотических средствах, психотропных веществах, их прекурсорах и аналогах» (от 13.07.2012 № 408-3), «Об оказании психиатрической помощи» (от 07.01.2012 № 349-3), «О трансплантации органов и тканей человека» (от 04.03.1997 № 28-3), «О донорстве крови и ее компонентов» (от 30.11.2010 № 197-3), «О предупреждении инвалидности и реабилитации инвалидов» (от 23.07.2008 № 422-3), «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (от 23.11.1993 № 2583-XII), «О социальной защите инвалидов в Республике Беларусь» (от 11.11.1991 № 1224-XII) и др.

Закон может приниматься в виде кодекса, который является системообразующим нормативным правовым актом, закрепляющим принципы и нормы правового регулирования наиболее важных общественных отношений и обеспечивающим наиболее полное правовое регулирование определенной сферы общественных отношений. Кодексы обладают большей юридической силой, чем законы. В настоящее время в Республике Беларусь существует около тридцати, но кодекса, систематизирующего медицинские правовые отношения, нет.

Декреты Президента Республики Беларусь — акты, имеющие силу закона, издаваемые Главой государства в соответствии с Конституцией Республики Беларусь (ст. 101) на основании делегированных ему Парламентом законодательных полномочий либо в случаях особой необходимости (временный декрет). Обычно Президент Республики Беларусь реализует полномочия посредством издания указов. Среди них особое место занимают директивы — указы программного характера. В числе актов Главы государства, касающихся сферы здравоохранения, следует отметить Декрет от 28.12.2014 № 6 «О неотложных мерах по противодействию незаконному обороту наркотиков», указы «О санаторно-курортном лечении и оздоровлении населения» (от 28.08.2006 № 542), «О формировании цен на лекарственные средства, изделия медицинского назначения и медицинскую технику» (от 11.08.2005 № 366) и др.

В сфере медицины действуют постановления Совета Министров Республики Беларусь, например: «О некоторых вопросах бесплатного и льготного обеспечения лекарственных средствами и перевязочными материалами отдельных категорий граждан» (от 30.11.2007 № 1650), «Об утверждении плана мероприятий по реализации Концепции санаторно-курортного лечения и оздоровления населения Республики Беларусь» (от 28.02.2007 № 258) и др.

Наиболее многочисленными актами, детализирующими положения законодательных актов, а также постановлений Правительства, являются акты министерств, государственных комитетов (ведомственные акты) — нормативные правовые акты, принимаемые руководителями соответствующих структур в пределах их полномочий. Например, постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении Инструкции о порядке оказания психиатрической помощи в амбулаторных и стационарных условиях лицам, в отношении которых вынесено определение (постановление) суда о применении принудительных мер безопасности и лечения» (от 26.06.2013 № 56), приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении форм первичной медицинской документации в организациях здравоохранения, оказывающих стационарную помощь» (от 01.10.2007 № 792), постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О некоторых вопросах регулирования тарифов на платные медицинские услуги» (от 03.02.2015 № 14) (вместе с Инструкцией о порядке установления и применения тарифов на платные медицинские услуги) и др.

При сравнении нормативных правовых актов, например законов, надо иметь в виду следующие правила. В случае расхождения акта законодательства с Конституцией Республики Беларусь действует Конституция. После нее наибольшую юридическую силу имеют ставшие обязательными для Республики Беларусь международные договоры. Новые акты обладают большей юридической силой, чем ранее принятые. Документы, принятые вышестоящим органом управления, имеют большую силу в сравнении с принятыми нижестоящими организациями. Из актов, принятых равными по положению органами, важнейшим признается тот, на издание которого имелись специальные полномочия в данной сфере.

Таким образом, в Республике Беларусь сложилась четкая система законодательства, регламентирующая общественные отношения в сфере охраны здоровья. Она тесно связана с нормами различных отраслей права, регулирующих организационные, имущественные, личные отношения, возникающие в связи с проведением санитарно-эпидемиологических мероприятий и оказанием лечебно-профилактической помощи гражданам. Следует отметить, что нормы законов должны соблюдать не только медицинские работники, но и те, кто пользуется медицинскими услугами. В сфере здравоохранения не допустимо резкое противопоставление норм права и этических норм, которые именно в данной сфере взаимообуславливают и взаимодополняют друг друга.

#### Контактная информация:

Дегтярев Юрий Григорьевич — зам. гл. редактора журнала «Здравоохранение», д. м. н., доцент кафедры детской хирургии.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
E-mail: dzehtyarov@mail.ru.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Г. А. В., Ю. Г. Д.  
Сбор и обработка материала: В. С. М., Ю. Г. Д.  
Написание текста: Г. А. В., В. С. М., Ю. Г. Д.  
Редактирование: Г. А. В., Ю. Г. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Council of Europe. Strasbourg cedex. 2017. 58 p.
2. Mezhdunarodnyy kodeks meditsinskoy etiki. Prinyat Generalnoy Assambleyey Vsemirnoy Meditsinskoy Assotsiatsii. London. Velikobritaniya. Oktyabr 1949.
3. Zakon Respubliki Belarus ot 17 iyulya 2018 g. № 130-Z «O normativnykh pravovykh aktakh». Natsionalnyy pravovoy Internet-portal Respubliki Belarus. Rezhim dostupa: <http://www.pravo.by/document/?guid=12551&p0=H11800130&p1=1>.
4. Konstitutsiya Respubliki Belarus 1994 goda (s izmeneniyami i dopolneniyami. prinyatymi na respublikanskikh referendumakh 24 noyabrya 1996 g. i 17 oktyabrya 2004 g.). Minsk: Amalfeya; 2005. 48 s.
5. Zakon Respubliki Belarus ot 18 iyunya 1993 g. № 2570–XII «O zdavookhraneni». Natsionalnyy pravovoy Internet-portal Respubliki Belarus. Rezhim dostupa: <http://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435>.

Поступила 07.12.18.

Принято к печати 07.12.18.



## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

*Скептицизм в отношении вакцинации, отказ от профилактических прививок — нарастающая тенденция в общественном сознании, что является очень опасным и может привести к вспышке инфекционной заболеваемости. Существующие социальные тенденции во всех странах увеличивают этот риск. В редакции журнала «Здравоохранение. Healthcare» состоялась дискуссия за круглым столом ведущих специалистов в области инфекционных болезней, эпидемиологии, терапии, педиатрии, реаниматологии, юриспруденции, в рамках которой обсуждались актуальные проблемы вакцинопрофилактики в Республике Беларусь. Ознакомиться с видеозаписью круглого стола, задать вопросы участникам можно на сайтах журналов «Здравоохранение. Healthcare» [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by), «Медицинские знания» [www.medsestra.by](http://www.medsestra.by).*

**И. А. Карпов**, зав. кафедрой инфекционных болезней БГМУ, главный инфекционист Министерства здравоохранения Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор:

— В XX веке продолжительность жизни человека увеличилась более чем в 2 раза, что напрямую связано с такими нововведениями в борьбе с инфекционными заболеваниями, как вакцинация, антибиотикотерапия, профилактические мероприятия (повышение уровня личной гигиены). Процесс вакцинации — неотъемлемая часть развития человечества и медицины. Обсудим успехи вакцинации, спорные вопросы, разработки, которые необходимо внедрить.

**Н. Д. Коломиец**, зав. кафедрой эпидемиологии и микробиологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Несомненно, вакцинация является величайшим достижением человечества, прогрессом, который принес и определенные проблемы. Если вначале почти все радовались ее успехам, то сегодня многие думают, что необходимость в иммунизации отпала, однако без вакцинации инфекции стали возвращаться. В настоящее время люди чаще обсуждают негативные последствия вакцинации, чем ее положительные эффекты. Единственная инфекция, в отношении которой удалось достичь полного успеха, — натуральная оспа. Сдерживание всех остальных требует большого труда. Посмотрите, сколько лет мировое сообщество работает над проблемой полиомиелита, гепатита. Считали, что корь — давно забытое явление. Но объективно меняемся мы, мир, инфекционные патогены. Мы не должны бояться обсуждать существующие неудачи вакцинации. С этой точки зрения, мне нравится работа экспертного совета по иммунизации, члены которого обсуждают проблемы с научной точки зрения и разрабатывают рекомендации, к которым прислушивается Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Мы должны признать существующие проблемы и опираться на мультидисциплинарный подход при поиске путей их решения.

**И. А. Карпов:**

— Оксана Николаевна, расскажите об итогах работы экспертного совета по иммунизации.

**О. Н. Романова**, зав. кафедрой детских инфекционных болезней БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— Благодаря продуктивной работе экспертного совета по иммунизации Министерства здравоохранения Республики Беларусь принят новый национальный календарь профилактических прививок для детей. Вакцинации детей нужно уделять большое внимание, поскольку если мы сможем удерживать поствакцинальный иммунитет на уровне 95%, наше общество будет в значительной степени защищено от многих инфекционных заболеваний. Планируем перейти на 6-компонентную вакцинацию — одним уколом прививать против 6 инфекций. Одно из достоинств нового календаря заключается в том, что в настоящее время вакцинация против гемофильной инфекции проводится во всей республике, а не только в Минске. Гемофильная инфекция очень тяжело протекает, может оказаться инвалидизирующей для детей до 5 лет, что требует принятия решения о вакцинации, как принято практически во всех странах. Эксперты ВОЗ утверждают возможность проведения 4-кратной вакцинации от гепатита В. Расширился календарь для детей до 5 лет против пневмококковой инфекции. Благодаря И. О. Стоме скоро будем рассматривать вопрос и о вакцинации взрослых, входящих в группу риска. Есть причины для рассмотрения необходимости прививки против менингококковой инфекции. Российские ученые прогнозируют всплеск заболеваемости менингококковой инфекции в своей стране. Важно работать с обществом, с группами риска, разъяснять роль вакцинации. Хочу выразить большую благодарность всем членам экспертного совета за их работу, готовность принимать решения.

**А. А. Ключарева**, зав. кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор:

— Беларусь идет правильным путем усовершенствования вакцинопрофилактики. Мы вводим новые вакцины, адаптируем к ним национальный календарь, получаем хороший эффект. Я долгое время работаю с инфекционными больными и с удовлетворением думаю, как давно видела последний раз дифтерию. На прошлой неделе в детской областной больнице

консультировала ребенка с эпиглоттитом и про себя решила, что это, наверное, последний ребенок с *H. influenzae*, которого я вижу. Вместе с тем нужно понимать, что природа инфекционных болезней повторяется и победить ее полностью вакцинопрофилактикой невозможно. Мы отмечаем циркуляцию различных типов пневмококков и не знаем, как они себя поведут через какое-то время. Безкапсульные (нетируемые) варианты *H. influenzae* занимают определенный удельный вес в инвазивной патологии. Для элиминации этой инфекции важно работать с микробиологами, эпидемиологами, отслеживать изменения, касающиеся структуры возбудителя. Это относится и к пересмотру сроков вакцинопрофилактики. Доказано, что через 20 лет иммунитет против кори снижается, поэтому при увеличении количества заболеваний легко определить группу риска для повторной вакцинации. Мы адаптировались к паротитной инфекции, где есть резервы для улучшения вакцинации. Сейчас главная проблема вакцинации — непонимание со стороны населения. И это огромный объем работы. С научной, медицинской стороны у вакцинации есть хорошие перспективы развития с изменением схем, внедрением новых вакцин. Вместе с тем полностью победить инфекцию невозможно, так как это значит победить природу.

**Г. Н. Чистенко**, зав. кафедрой эпидемиологии БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— Благодаря вакцинопрофилактике в нашей стране предотвращены миллионы случаев инфекционных заболеваний, были спасены сотни тысяч жизней. Традиционно самый большой цикл занятий на медико-профилактическом факультете — основы иммунопрофилактики. Но исполнителями вакцинопрофилактики являются представители клинического сектора. В Европе увеличивается тенденция негативного отношения к вакцинации. Во многих экономически развитых странах, например в Великобритании, создаются комитеты по доверию вакцинации. Элементы этой работы могут быть использованы и у нас. Вакцины — самые безопасные лекарственные средства. Не существует лекарственных средств без побочных реакций. Бывает, что мероприятие, которое дает эффект, становится заложником своей же эффективности. Так случилось и с вакцинацией. Беларусь очень продвинулась в области иммунопрофилактики. У нас действует современный календарь, и реализуемость его высока. Ни одной науке человечество не обязано спасением столько жизней, сколько вакцинологии.

**И. А. Карпов:**

— Игорь Олегович, продолжите, пожалуйста, тему вакцинации взрослого населения и иммунодепрессивных людей.

**И. О. Стома**, доцент кафедры инфекционных болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Вакцинации взрослого населения, особенно людей старшего возраста и пациентов с иммуносупрессией, онкологическими, гематологическими заболеваниями уделяется пока что недостаточно внимания, и в ближайшее время этот вопрос станет особен-

но острым. Например, по данным Республиканского регистра болезней крови, в Беларуси сейчас более 7000 взрослых находятся под наблюдением и получают лечение по поводу гематологических заболеваний. По данным Белорусского канцер-регистра, на конец 2014 г. в стране на диспансерном контроле состояло более 250 000 человек. Таким образом, на фоне внедрения высокотехнологичных методов лечения таких пациентов становится все больше в обществе, выживаемость растет и их популяционное влияние увеличивается. К инфекциям, которые гораздо чаще развиваются и тяжелее протекают у этой группы пациентов, относятся пневмококковая, гемофильная, грипп и вирусная инфекция варицелла-зостер. Одним из впечатляющих примеров являются пациенты с множественной миеломой, которые отличаются крайне высоким риском развития угрожающих жизни инфекционных осложнений на фоне терапии. Например, в шведской когорте из 9253 пациентов с множественной миеломой было установлено, что 22% пациентов погибает от инфекционных осложнений в течение первого года от установления диагноза, а пневмонии являются ведущей нозологической формой. Внедрение программ вакцинопрофилактики против вышеперечисленных инфекций у пациентов групп риска, а также у взрослых, у людей старшего возраста позволит государству сэкономить существенные средства. Ведь мы знаем, насколько экономически затратными являются современная химиотерапия, лекарственные средства таргетного действия, иммуносупрессанты, выполнение процедур трансплантации органов и тканей. Важно, что вакцинация взрослых, и особенно пациентов, относящихся к группе риска, позволит не только улучшить исходы лечения основного заболевания у конкретного человека, что очень важно, но и поддержать популяционный иммунитет в нашем обществе.

**И. А. Карпов:**

— Анна Петровна, расскажите о клинической стороне вакцинопрофилактики.

**А. П. Рубан**, доцент кафедры поликлинической педиатрии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Детское население наиболее уязвимо для окружающих инфекций, поэтому иммунопрофилактика в большей степени и проводится в этом возрасте. Основная проблема, которую я вижу в настоящий период, — снижение доверия населения к иммунизации, которое случилось после эпизода фатальной поствакцинальной анафилаксии летом нынешнего года. За 6 лет (с 2012 по 2017 г.) в Беларуси отмечено 5 случаев развития анафилаксий, в том числе одна фатальная. По данным литературы, распространенность анафилаксии составляет около 1,3 случая на 1 млн введенных доз. Ежегодно в нашей стране вводится около 7 млн доз вакцин, значит, количество анафилаксий за 6-летний период теоретически могло бы достичь 60. В Беларуси этот показатель в 12 раз меньше, чем в среднем по миру. Эти цифры воодушевляют. Тем не менее следует помнить, что каждая жизнь бесценна, а любой эпизод анафилаксии может приобрести неуправляемый характер.

Эффективная работа с населением в плане возврата доверия к иммунизации мне видится в общении медицинской общественности через СМИ, трансляции научно-популярных фильмов о вакцинации на телевидении, таких как «Привитые: любовь, страх и вакцины» режиссера Сони Памбертон. Специалисты могли бы использовать интернет для коммуникации с населением, объяснять спорные моменты. Например, что нет никакой необходимости перед вакцинацией проходить сложные обследования при отсутствии показаний, что иммунная система ребенка способна ответить на большее количество антигенов, чем вводится на первом году жизни. Во всем мире таких требований нет. Тем не менее комитет по иммунопрофилактике предлагает внести некоторые поправки в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 № 96 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации», в котором оговаривается порядок диспансеризации детского населения. В нем приведен список обследований и анализов, который дети должны проходить до 3 мес жизни. Этот осмотр мы предлагаем проводить в возрасте 2 мес, так как именно с этого периода начинается основная серия прививок.

**И. А. Карпов:**

— На детских реаниматологов падает огромный груз. Дети часто поступают с иммунодепрессией, с анафилаксией. С одной стороны, важно, чтобы педиатр увидел предпосылки к развитию таких состояний у ребенка, с другой — большая надежда возлагается на эффективную реанимацию. Алексей Евгеньевич, подытожьте, пожалуйста, клинический раздел.

**А. Е. Кулагин,** зав. кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент:

— У меня есть неоспоримый аргумент в пользу эффективности вакцинопрофилактики: за последние 5—7 лет я не помню ни одной крупной вспышки острых респираторных инфекций в отделениях детской реанимации. Обратная сторона медали — стремительный рост анафилаксии во всем мире. В Беларуси на всех этапах «страдает» оказание неотложной медицинской помощи. Сейчас перерабатывается приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15.02.2007 № 90 «Об утверждении клинических протоколов оказания скорой медицинской помощи детскому населению». Надеюсь, он поможет решить некоторые проблемы, но это все равно произойдет только теоретически. На практике не хватает навыков по оказанию срочной помощи. Данный вопрос нужно решать на более высоком уровне, чтобы у всего медицинского персонала, начиная от медсестры процедурного кабинета до любого участкового врача, были четко отработаны навыки оказания неотложной помощи. Согласно статистике, увеличивается количество молниеносных повторных анафилаксий. Если раньше поступал пациент с анафилаксией, мы ее купировали и жизни этого человека ничего не угрожало, то сейчас очень часто в течение последующих 72 ч

может случиться рецидив. Мы должны быть к этому готовы.

**И. А. Карпов:**

— Проблема оказания неотложной помощи будет оставаться актуальной, пока есть внезапные летальные случаи. Инфекции скоротечны, и их последствия зачастую трагичны. Привыкнуть к смертям в детском и молодом возрасте не может ни один врач, сколько бы лет он ни работал. Елена Олеговна, хотелось бы поговорить о самих вакцинах, подходах к диагностике, направлениях вирусологии и вакцинологии.

**Е. О. Самойлович,** зав. лабораторией вакциноуправляемых инфекций РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, доктор медицинских наук, профессор:

— К успехам, достигнутым в области вакциноуправляемых инфекций в Республике Беларусь, можно отнести высокий уровень их лабораторной диагностики и молекулярно-эпидемиологического мониторинга. Практически все данные о заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями имеют лабораторное подтверждение. Результаты эпидемиологического надзора, основанные на данных лабораторной диагностики инфекций, свидетельствуют о том, что за многолетний период применения вакцин Беларусь достигла высоких результатов. В нашей стране и во всем европейском регионе благодаря вакцинации ликвидирован полиомиелит. В Беларуси последний случай полиомиелита, вызванного местным полиовирусом, относится к 1964 г. Последний случай дифтерии наблюдался в 2011 г. Не регистрируется столбняк, в тысячи раз снижена заболеваемость корью, краснухой, эпидемическим паротитом, в сотни раз — заболеваемость коклюшем, в десятки раз — гепатитом В. Однако многолетний опыт работы в этой области свидетельствует о том, что поддержание достигнутых успехов — задача не менее сложная, чем их достижение. Ситуация в нашей стране сильно зависит от уровня заболеваемости в соседних странах. Например, в Украине за 10 мес 2018 г. выявлено более 30 000 заболевших корью. Естественно, вирус кори завозится и на территорию нашей страны. Решить проблему контроля инфекции в одной отдельно взятой стране практически невозможно. Эта проблема всегда носит международный характер. Возбудители могут легко быть завезены на территорию стран, которые были свободны от них, и там опять начнут регистрироваться случаи инфекционных заболеваний. В настоящее время, проводя молекулярно-эпидемиологический мониторинг с использованием современных технологий, можно дифференцировать местный это вирус или завезенный, если завезенный — с большой долей вероятности можно определить, откуда был завезен возбудитель. Несмотря на успехи, достигнутые в области вакциноуправляемых инфекций, мы не можем расслабляться, потому что ситуация в мире в последние годы в отношении некоторых инфекций напряженная. Например, в европейском регионе за 10 мес 2018 г. зарегистрировано более 55 000 случаев кори — это в 2 раза больше, чем в 2017 г., и в 10 раз больше, чем

в 2016 г. Еще один пример — дифтерия. С начала 2000-х гг. ситуация по дифтерии в мире оставалась относительно стабильной, с ежегодной регистрацией с 2005 по 2015 г. примерно 5000 случаев данной инфекции. Все регионы мира вносили свой вклад в эту цифру, но наиболее высокая заболеваемость была в регионе Юго-Восточной Азии. В конце 2016 г. наметился рост заболеваемости дифтерией в мире и в течение 2017 г. уже было зарегистрировано около 9000 случаев. В конце 2017 — начале 2018 г. крупные вспышки дифтерии охватили такие страны, как Бангладеш, Гаити, Индонезия, Венесуэла, Йемен. Существенный рост заболеваемости краснухой отмечается сейчас в Японии (около 2000 заболевших в течение 2018 г. по сравнению с 93 — в 2017 г.). Поэтому мы должны постоянно быть готовы и своевременно реагировать на изменение эпидемической ситуации.

**В. П. Шиманович**, зав. лабораторией контроля качества иммунобиологических лекарственных средств РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, кандидат медицинских наук:

— Доверие населения к вакцинации зависит и от качества вакцины. Сегодня лаборатория участвует в проекте по программе «Международная аккредитация лабораторий для испытания продукции медицинского назначения и поддержка здравоохранения в Беларуси (BELMED)», реализуемой Министерством здравоохранения Республики Беларусь совместно с Европейским союзом. В рамках проекта поставлено современное оборудование, обучены специалисты лаборатории, что позволит внедрить новые методы анализа, контролировать и выпускать на рынок качественный продукт. Проверять вакцину, не всегда возможно отследить ее влияние на организм человека, поэтому очень важно проводить пострегистрационный мониторинг за дальнейшим применением препарата. Каждый год на рынок поступают новые, более современные вакцины, и это требует постоянного развития системы мониторинга за побочными реакциями и проявлениями.

**В. С. Высоцкая**, зав. отделением иммунопрофилактики отдела эпидемиологии Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья:

— Выполняя свои профессиональные обязанности, мы выезжали в регионы и общались с населением и врачами, много внимания уделяли людям, которые отказывались вакцинировать себя и своих детей. Образование наших медиков в области вакцинации также требует усовершенствования, потому что если педиатр или терапевт не может объяснить в доступной форме родителям все плюсы и минусы вакцинации, мы не получим положительного результата. В рамках Европейской недели иммунизации проводилась работа с отказавшимися от вакцинации. Около 10—12% человек после беседы с квалифицированным специалистом соглашались на вакцинацию своих детей и себя. Нужно продолжить работу в этом направлении, разработать образовательный курс для

терапевтов и педиатров по разъяснению особенностей современной вакцинации, методологию взаимодействия с населением по объяснению о необходимости иммунизации.

**И. А. Карпов:**

— «Врачебный» язык — проблема, напрямую влияющая на *compliance*. Несколько лет назад вышла очень интересная западная работа, связанная с *compliance*. Там утверждается, что причиной, которая занимает третье место по частоте отказа пациента от назначенного курса лечения, является консультация более чем у трех врачей. Пятое место занимает наличие врача в семье. Врачу необходимо думать о том, что он говорит пациенту, все время следить за своими словами. Пациент верит врачу, особенно в критической ситуации, так как ждет помощи прежде всего от него.

**И. А. Карaban**, зам. начальника отдела гигиены, эпидемиологии и профилактики Министерства здравоохранения Республики Беларусь:

— Остановлюсь подробнее на вопросе обеспеченности вакцинами. В нашей стране действует очень современный национальный календарь профилактических прививок, можно прививать любой вакциной, которая есть на рынке. В ближайшем будущем многие производители будут регистрировать свои препараты в Беларуси. При переходе на современные вакцины тех производителей, которые обеспечивают весь мир, можно столкнуться с определенными проблемами. На совещаниях ВОЗ была озвучена информация о том, что многие страны бывшего СССР, которые перешли на гексавакцины, в дальнейшем обращают внимание на существенные, до полугода, задержки поставок. Тогда им приходится менять календарь профилактических прививок, чтобы воспользоваться вакцинами, которые могут поступить на рынок в более короткие сроки. Мы понимаем, что мировые производители вакцин не смогут постоянно наращивать производство для обеспечения всех стран, желающих закупать их продукт. Поэтому так важно наличие других производителей с таким же качеством вакцин. Все имеющиеся на рынке вакцины проходят контроль качества как в стране производителя, так и в стране, куда были проданы. Меня волнует вопрос обеспеченности. Например, в Беларуси есть проблема с вакциной против ветряной оспы: производитель не может поставлять ее в нашу страну по тем или иным причинам, что мне и приходится на протяжении последних 4 лет объяснять родителям, которые хотят привить своих детей.

Работа с родителями должна быть доступной и качественной. Многие родители, в том числе бабушки и дедушки, звонят в Министерство здравоохранения Республики Беларусь и расспрашивают о вакцинах, имеющихся на рынке. И обычно в конце нашего разговора они говоря о том, что если бы педиатры так доступно все объясняли, то не возникало бы никаких вопросов. Именно поэтому так важна работа не только с населением, но и с педиатрами и терапевтами. От их объяснения зависит решение человека.



**Ю. Ф. Каменецкий**, зам. начальника управления анализа практики и методического обеспечения предварительного расследования центрального аппарата Следственного комитета Республики Беларусь, кандидат юридических наук:

— Вакцинация — важнейшее достижение медицинской науки. Здесь поднимаются проблемы профилактики, которые мне тоже очень понятны, поскольку я занимаюсь следственной профилактикой и хорошо понимаю, какую роль она играет в оздоровлении нашего общества. В процесс вакцинации вовлечены как минимум три участника: пациент, врач и государство. От взаимодействия и понимания между этими тремя субъектами, наличия общей цели зависит и эффективность результата. Поэтому вопрос о вакцинации мне бы хотелось рассмотреть в трех аспектах. Первый — медицинский. Сегодня много было сказано об успехах вакцинации и дальнейших планах, однако человек эволюционирует вместе с обществом, препаратами, микробами. В такой ситуации то, насколько мы будем успевать за прогрессом, зависит от наших ученых. Второй аспект — информационный. Сегодня многие используют непроверенную информацию из интернета, опираются на нее при лечении, с ее помощью контролируют врача. Поэтому главный вопрос — доверие к информации. Важно донести до населения необходимость «фильтровать» информацию, подходить ко всему с научной точки зрения. Если в процесс формирования положительного отношения к вакцинации не будет вовлечено медицинское студенчество и более широкие круги специалистов, то вся наша работа будет малопродуктивной. Можно рассказать общественности о состоянии здоровья тех людей, которые не отказались от вакцинации. Например, в рамках кандидатской диссертации проанализировать эти вопросы, и с помощью доказательств проиллюстрировать общественности важность вакцинации. И третий аспект — правовой. Права и обязанности врача и пациента недостаточно четко изложены в нормативных правовых актах. Важно, чтобы у пациента было право на получение достоверной информации и право на отказ в отдельных случаях. Врачу важно обладать правом на профессиональный риск, но должны быть прописаны четкие границы. Когда эти понятия будут полностью структурированы, когда гражданам будет предоставлена достоверная информация и право выбора, тогда я думаю, что количество отказов от вакцинации значительно уменьшится.

**В. И. Граньков**, эксперт Странового бюро ВОЗ в Республике Беларусь:

— Могу с удовлетворением отметить, что вакцинация — одно из тех направлений, где существует абсолютный консенсус между клиницистами, эпидемиологами и работниками общественного здравоохранения. По мнению экономистов здравоохранения, иммунизация является самой эффективной инвестицией в здравоохранение. По оценкам ВОЗ, ежегодно вакцинация предотвращает смерть около 2—3 млн человек в мире. Тем не менее не везде так совер-

шенно проводится эта работа, и, например, от кори ежедневно в мире умирает в среднем 450 человек. Ежегодно от 290 000 до 650 000 человек умирают от осложнений, вызванных сезонным гриппом. Процесс вакцинации населения не всегда организован одинаково, поэтому мы как представители Странового офиса ВОЗ в Республике Беларусь работаем с национальными партнерами для того, чтобы рекомендации ВОЗ, основанные на доказательной медицине, максимально были внедрены и регламентированы в нашей стране.

В Беларуси посчастливилось работать с большими профессионалами. Среди достижений Беларуси мне бы хотелось отметить несколько позиций. Беларусь не стоит на месте, национальный календарь прививок не законсервирован, он постоянно меняется. Добавляем новые вакцины, отказываемся от старых, если доказательная база позволяет это сделать. Например, отказались от ревакцинации БЦЖ в возрасте 7 и 14 лет, поскольку это не предотвращает развития туберкулеза. В то время как первая вакцинация, которая проводится, как правило, в роддоме, действительно очень эффективна для предотвращения тяжелых случаев туберкулеза, туберкулезного менингита у маленьких детей. Второе направление — внедрение многокомпонентных вакцин. Несмотря на то что мы должны учитывать возможности поставок вакцин, с точки зрения медицины, ориентированной на нужды пациентов (в данном случае ребенка), сокращение количества походов к врачу и вводимых инъекций делает процесс вакцинации более удобным, менее стрессогенным и повышает приверженность к вакцинации. В Беларуси отмечается высокий уровень охвата прививками. От большинства вакциноуправляемых инфекций, которые включены в национальный календарь, у нас привито 97—99% населения, что является очень высоким показателем. Например, охват в Беларуси третьей дозой вакцины против гепатита В — 98%, в то время как в европейском регионе ВОЗ он составил в целом 81%. Положительно процесс вакцинации в Беларуси оценивает не только Страновой офис ВОЗ. В прошлом году состоялась миссия мировых экспертов ВОЗ по вопросам иммунизации против гриппа, и Беларусь была выбрана единственной страной в европейском регионе ВОЗ для изучения этого опыта. В ноябре 2017 г. в Женеве в штаб-квартире ВОЗ белорусский опыт был представлен нашими специалистами, а в текущем году он был опубликован.

Высока роль вакцинации в профилактике резистентности к антимикробным препаратам, в том числе антибиотикам. Это возрастающая глобальная проблема, и введение вакцин против бактериальных и вирусных заболеваний действительно позволяет, с одной стороны, сократить использование антибиотиков и уменьшить вероятность развития резистентности микроорганизмов, а с другой — обезопасить детей, которые могут потенциально заразиться резистентными штаммами бактерий. Уже сейчас обсуждается внедрение новых вакцин, в том числе вакцины

против вируса папилломы человека (ВПЧ), которая в перспективе сможет уменьшить смертность от онкологических заболеваний среди взрослого населения. Сегодня 37 из 53 стран европейского региона ВОЗ включили вакцину против ВПЧ в свои национальные графики плановой иммунизации. Процесс вакцинации против ВПЧ организован по-разному, но я думаю, что в ближайшем будущем эта вакцинация войдет и в наш календарь прививок. Хотелось бы поблагодарить эпидемиологов и клиницистов за совместную работу в области профилактики инфекционных заболеваний. Мы по праву можем гордиться нашими успехами.

**И. А. Карпов:**

— Для подведения итогов нашего разговора прошу каждого акцентировать внимание на самом важном в процессе вакцинопрофилактики.

**Е. О. Самойлович:**

— Хотелось бы отметить, что прививать себя и своих детей важно не только для того, чтобы создать или укрепить индивидуальный иммунитет, но и с точки зрения национальной безопасности страны. Вакцинируя каждого, мы создаем популяционный иммунитет населения Беларуси. Это очень важная задача. Для каждой инфекции есть пороговый показатель популяционного иммунитета населения, при достижении которого распространение той или иной инфекции станет невозможным.

**Н. Д. Коломиец:**

— Эта встреча дала возможность посмотреть немного назад. Многие из присутствующих на примере полиомиелита помнят, как развивался наш национальный календарь прививок, как постепенно отказались от оральной вакцины, перешли к инактивированной вакцине, как создавался первый экспертный совет по вопросам вакцинации. В итоге сегодня функционирует прекрасный гибкий национальный календарь, который допускает замену одной вакцины на другую. Но все еще существует непонимание отдельной частью населения и медицинских работников важности вакцинации. Мне кажется, эту проблему необходимо решать в рамках учебного процесса в вузах и колледжах. В будущем хотелось бы расширить календарь прививок и не только за счет вакцины против ВПЧ, но и против пневмококковой и менингококковой инфекции, ветряной оспы, чтобы защитить детей и взрослых от этих угроз.

**О. Н. Романова:**

— Важно разговаривать с педиатрами и терапевтами о необходимости вакцинации, правовой базе врача. На неделе вакцинации как раз не хватало представителей этих специальностей. Я думаю, что работа с врачами первого звена поможет нам сформировать грамотное общество.

**А. Е. Кулагин:**

— В 2019 г. мы задумали провести совместный образовательный цикл для терапевтов, педиатров, инфекционистов, эпидемиологов, иначе развитие станет невозможным.

**Г. Н. Чистенко:**

— Дискуссия выявила ряд проблем. Раз есть проблемы, значит есть причины, которые их порождают.

Выяснением их заняты эпидемиологи. Достигнутый уровень иммунопрофилактики — следствие совместной, мультидисциплинарной работы разных специалистов. В иммунопрофилактике сегодня очень мало вопросов, которые можно было бы один раз решить и больше к ним не возвращаться. По оценкам экспертов, в экономически развитых странах к 2025 г. в рамках национальных календарей будут проводиться прививки против 28 инфекций.

**А. А. Ключарева:**

— У меня на консультации была женщина с 2-летним ребенком, у которого диагностирован врожденный иммунодефицит — синдром Ди Джорджи. Таких детей нельзя вакцинировать. Но его мама пришла с вопросом: есть ли какая-то возможность вакцинировать ее ребенка, который подвержен всем болезням? Мы будем разрабатывать для него индивидуальный график прививок. Таких родителей мы хотели бы видеть в будущем. А перспектив создания новых вакцин очень много. Существует новое поколение вакцины против гепатита В с введением новых адъювантов и антигенной структуры преS1, преS2 для тех людей, чей организм не отвечает на стандартную вакцину. Такую вакцину уже используют в Израиле. Ведется изучение возможности вакцинопрофилактики гриппа не раз в год, а с более продолжительными интервалами. Не вызывает сомнений перспектива создания высокоэффективных безопасных вакцин. Только нужно, чтобы население было также привержено вакцинопрофилактике, как эта замечательная мама.

**И. А. Карпов:**

— Анна Александровна затронула важную тему, которой никто не касался, — индивидуальной вакцинации.

**И. О. Стома:**

— Тема вакцинации давно вышла за пределы нескольких смежных специальностей, в настоящее время она актуальна для всех медицинских специальностей и для общества в целом. Более того, сегодня практически все люди интересуются вакцинацией. Действительно, значительное количество взрослых пациентов, относящихся к группе риска, сами приходят и интересуются мерами профилактики инфекционных осложнений, обращаются для разработки индивидуального календаря вакцинации взрослого. Важно подчеркнуть мультидисциплинарность стоящей перед медицинским сообществом задачи и максимально привлекать к решению вопросов вакцинопрофилактики специалистов, участвующих в лечении пациентов, относящихся к группам риска.

**В. С. Высоцкая:**

— При вакцинации важно учитывать индивидуальные особенности пациента и популяционные интересы населения, чтобы не допустить ситуации, в которой оказались наши соседи, другие государства, испытывающие сейчас большие трудности с инфекциями.

**В. П. Шиманович:**

— Беларусь всегда была на передовых позициях в мире по вопросам вакцинации населения. Как из-

вестно, календари профилактических прививок зависят от состояния экономики государства: чем выше уровень благосостояния населения, тем больше антигенов включено в календарь. И сегодня мы можем гордиться тем, что действующий в республике календарь профилактических прививок отвечает современным требованиям.

**Ю. Ф. Каменецкий:**

— Жизнь и здоровье — высшие ценности. История человечества, медицины доказывает, что инструментов всегда совершенствуется и меняется. Благодаря такому инструментарию в руках грамотного врача общество может достичь великопепных успехов. Хочу пожелать, чтобы мы комплексно взглянули на этот вопрос и вместе занялись этой проблемой.

**А. П. Рубан:**

— Я не соглашусь с правом пациента на отказ от вакцинации. В современном мире нас окружает большое количество всевозможных инфекций, поэтому нужно ужесточать меры. Пациент должен иметь право на выбор вакцины. И такое право белорусские пациенты имеют. Можно привиться бесплатной качественной вакциной, предоставленной государством, или за деньги приобрести необходимую вакцину. Возможно, государству необходимо выделить дополнительные средства, чтобы население могло реализовать это право. Например, в России есть такое понятие как «материнский капитал». Возможно, нужно предусмотреть подобный инструмент и в нашем обществе, например «детский капитал здоровья». Пусть это будут меньшие средства, но родители могли бы использовать их для покупки необходимой вакцины, лечебного питания или на реабилитационные мероприятия для ребенка. Думаю, такой способ был бы эффективен в борьбе с выступающими против вакцинации. Кроме того, чтобы снизить число родителей, отказывающихся вакцинировать своего ребенка, нужно начинать работу еще с этапа беременности. На занятиях с беременными женщинами обязательно должен быть разговор с педиатром, который разъяснит необходимость иммунопрофилактики, тогда, наверно, после рождения ребенка у его матери не возникнут вопросы. Существует еще одна проблема: многие педиатры и врачи общей практики не хотят или не умеют правильно общаться с родителями в плане донесения нужной информации, поэтому очень важно участие психолога в обучающих курсах для медработников по данной тематике. Например, при проведении тренингов или занятий в игровой форме слушатели поочередно играют роль врача, сомневающейся мамочки или рьяного антивакциниста, учатся в споре аргументировать и отстаивать позицию доказательной медицины.

**В. И. Граньков:**

— Я позитивно смотрю на будущее вакцинопрофилактики в нашей республике не только благодаря достигнутому прогрессу, но и благодаря существующему консенсусу среди медицинской общественности. При наличии сомнений у населения о пользе вакцинопрофилактики важно донести правильную, нужную, честную, открытую информацию. ВОЗ возлагает большие надежды на новые вакцины, находящиеся в разработке. Сейчас активно ведутся многоцентровые работы по созданию вакцины против ВИЧ-инфекции, идут исследования новых вакцин против туберкулеза — заболеваний, которые несут массовую смертность. ВОЗ будет продолжать оказывать национальным партнерам всю возможную поддержку для изучения лучших мировых практик и знакомства с наиболее современными рекомендациями и содействовать распространению белорусского опыта среди коллег во всем мире.

**И. А. Карпов:**

— Еще долгое время вакцинопрофилактика останется самым надежным способом защиты от инфекционных заболеваний, потому что уничтожение инфекций невозможно, это противоречит эволюционному процессу. Сегодня невозможно различить инфекции из реанимационного, пульмонологического, педиатрического, гематологического отделений. Вопросы профилактики неотделимы от эффективного лечения инфекционного заболевания. Одна из руководителей медицинского университета посчитала, что за время отпускной кампании у врачей 63% консультаций приходится на специалистов инфекционного профиля, как детских, так и взрослых. Успех вакцинопрофилактики связан с вопросами информирования и обучения. Самое трудное искусство — это медицина, но еще более трудная задача — обучение медицине. Молодые преподаватели уверены, что студенты выходят из аудитории с той информацией, которую им объясняешь. Но с возрастом становится совершенно понятно, что для этого нужно очень умело и доступно излагать материал. Особенно это важно в отношении уже взрослых слушателей, которые не мотивированы оценками или стипендией, которые устали и не хотят ничего слушать, но должны выйти из аудитории союзниками преподавателя. У студентов же очень важно воспитать вкус к хорошей литературе, проверенной информации, научный подход к осмыслению текста. Момент, когда студент приносит своему преподавателю статью, в которой решаются упущенные им моменты — самый радостный в карьере, это логичная эволюция специалистов.

**Подготовила М. Елистратова.**

**Фото автора.**



## РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА», 15—16 НОЯБРЯ 2018 ГОДА

Международная научно-практическая конференция «Здоровье и окружающая среда» состоялась 15—16 ноября 2018 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.08.2018 № 336. В работе приняли участие более 350 ученых и специалистов, в числе которых представители органов государственного управления Республики Беларусь, специалисты организаций здравоохранения, ведущие ученые в области гигиены, токсикологии, профпатологии, экологии Республики Беларусь, Российской Федерации, Латвии, Украины. Научные направления конференции, в том числе факторы среды обитания человека и анализ рисков здоровью, радиационная безопасность, гигиена детей и подростков, гигиена питания, профилактическая, экологическая и промышленная токсикология, мониторинг факторов среды обитания человека и методы аналитического лабораторного контроля, медицина труда и профессиональная патология соответствуют основным направлениям деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь в области гигиены, профилактической токсикологии и клинической профпатологии. В рамках конференции проведены круглые столы — «Химическая безопасность» и «Риски антибиотикорезистентности в пищевых цепях».

В соответствии с положениями резолюции Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда» от 26—28 октября 2017 г., осуществлялось активное взаимодействие с Министерством здравоохранения Республики Беларусь с целью развития государственной поддержки научных исследований в области гигиены и токсикологии, обоснована и разработана концепция отраслевой научно-технической программы на 2019—2022 гг., продолжены научные исследования по следующим направлениям.

1. Научное обоснование государственного санитарно-эпидемиологического надзора с целью разработки мероприятий по снижению риска воздействия на здоровье факторов среды обитания, определяющих неинфекционную заболеваемость, в рамках развития правовой, нормативной и методической базы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия:

- актуализированы гигиенические требования и разработаны методы оценки шума в среде обитания; обоснованы гигиенические требования и разработан метод гигиенической оценки искусственной световой среды; разработан гигиенический норматив и внедрен

в практику метод гигиенической оценки комбинированного воздействия транспортной и транспортно-технологической вибрации;

- утверждены дополнения в санитарные нормы и правила, регламентирующие требования к пищевым продуктам, разработаны методы оценки канцерогенного риска отдельных химических веществ, разработаны гигиенические требования к содержанию транс-изомеров жирных кислот в масложировой продукции, санитарного надзора за пищевыми предприятиями с высокими вирусологическими рисками для пищевых предприятий, разработаны критерии оценки эффективности специализированных пищевых продуктов;

- усовершенствованы подходы к радиационно-гигиеническому мониторингу вокруг БелАЭС, в том числе оценка последствий аварийного облучения населения, выполняется оценка доз облучения и заболеваемости населения, проживающего на территории, загрязненной в результате аварии на ЧАЭС, ведется мониторинг содержания радионуклидов в продуктах питания и продукции леса, радона в воздухе помещений;

- утверждены Санитарные нормы и правила и внесены изменения в Гигиенический норматив, регламентирующие требования при работе с видеодисплейными терминалами, разработан метод оценки риска здоровью детей при использовании технических средств информатизации;

- разработаны методы оценки риска развития заболеваний у работников, занятых в условиях воздействия химического производственного фактора;

- проведены фундаментальные исследования для оценки биологического действия нанокмплесков циклодекстринов с биологически активными веществами, разработаны технические условия и регламент их получения;

- разработана гармонизированная с международной практикой методология гигиенической оценки воздуха рабочей зоны, загрязненного волокнистыми минеральными аэрозолями, что обеспечит эффективный контроль воздушной среды, позволит снизить риск развития заболеваний, обусловленных повреждающим воздействием аэрозолей волокнистых минералов, и усовершенствовать процедуру расследования профзаболеваний пылевой этиологии; утверждены Санитарные нормы и требования к факторам среды наземных гало- и спелеоклиматических камер.

2. Разработка методов для количественной оценки, экспериментального моделирования биологического

действия факторов среды обитания различной природы *in vitro*, *in vivo* и *in silico*, в том числе фармпрепаратов, пестицидов, красителей, антибиотиков, тест-моделей для оценки эффективности антимикробного действия физических факторов.

3. Усовершенствование и реализация методологии гигиенического регламентирования и нормирования микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов, опасных химических веществ, фармацевтических субстанций, органических аэрозолей по белково-

антигенным субстанциям с разработкой регламентирующих основ безопасного применения:

- продолжено формирование системы государственной регистрации химической продукции и нотификации химических веществ, национального реестра химических веществ и смесей;

- разработаны и метрологически аттестованы прецизионные методы оценки биологических факторов.

Таким образом, основные предложения и мероприятия резолюции 2017 г. выполнены.

## РЕШЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА», 15—16 НОЯБРЯ 2018 ГОДА

Развитие гигиенической науки и преемственность научных школ в области профилактической медицины в Республике Беларусь будут продолжены в рамках выполнения заданий ОНТП на 2019—2023 г. «Гигиеническая безопасность» и потребуют выполнения следующих комплексных задач.

1. Совершенствование методологии гигиенической оценки риска факторов среды обитания в соответствии с принципами доказательной медицины для диагностики донозологических изменений и снижения риска воздействия и минимизации последствий влияния факторов среды обитания на здоровье с учетом предотвращенного ущерба, включая:

- обоснование и разработку алгоритма комплексной оценки планировочных мероприятий для защиты территорий от химического загрязнения; критериев риска заболеваемости и смертности от мелкодисперсных частиц в воздухе; расчетных методов установления гигиенических нормативов и классов опасности;

- риск-ориентированную гигиеническую оценку и разработку прецизионных методов оценки физических факторов среды обитания, в том числе световой среды, микроклимата при интермиттирующем воздействии;

- изучение закономерностей формирования здоровья детей и подростков в современных условиях и внедрение технологий анализа рисков здоровью с обоснованием корректирующих и профилактических мероприятий; гигиеническое сопровождение новых технологий обучения;

- развитие и внедрение в практику методологии оценки и управления профессиональным риском с учетом реформирования контрольно-надзорной деятельности и возрастания роли негосударственных форм контроля;

- разработку доступных методик профотбора лиц аллергоопасных профессий для повышения эффективности медосмотров, выявления профзаболеваний и принятия мер профилактики;

- комплексные исследования для разработки гигиенически допустимых значений показателей среды спелеостационаров и их устойчивой эксплуатации;

- разработку методов оценки и управления рисками, ассоциированными с аллергенными ингредиентами в пищевой продукции, на основе влияния на здоровье и региональных особенностей питания, и системы мониторинга содержания пищевых добавок в рационах;

- разработку методических подходов к количественной интегральной оценке рисков здоровью, ассоциированных с водопользованием, в том числе для микробиологических и химических факторов с учетом множественности путей поступления, совершенствование нормирования в воде веществ природного происхождения на основе оценки рисков здоровью.

2. Разработка методов и моделей для оценки и моделирования биологического действия факторов среды обитания различной природы *in vitro*, *in vivo* и *in silico*, включая методы контроля химических факторов в пищевой продукции, пищевых добавках, воздухе рабочей зоны, объектах среды в соответствии с требованиями законодательной метрологии, принципами ОЭСР и положениями GLP;

- фундаментальные исследования композиций нутриентов и биологически активных веществ для создания инновационных продуктов с антимутагенными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами.

3. Исследования для обеспечения радиационной безопасности населения при эксплуатации радиационных объектов, в том числе БелАЭС и медицинских источников, в том числе на основе концепции репрезентативного лица и граничной дозы, референтных уровней для ограничения облучения в аварийной ситуации.

4. Развитие актуальных направлений профилактической, экологической и промышленной токсикологии и химической безопасности:

- научно-методическое сопровождение и гигиеническая регламентация фармацевтических производств и биотехнологий, микробных препаратов, наноматериалов, полимерных материалов, эндокринных разрушителей;

- развитие методологии тестирования химической продукции альтернативными методами для количественной оценки биологического действия антропогенных факторов среды обитания человека *in silico*, *in vitro* и *in vivo*;

- международное сотрудничество в области химической безопасности, в том числе присоединение Республики Беларусь к Роттердамской и Минаматской конвенциям, Глобальному альянсу по ликвидации свинца в красках;

- разработка системы рационального регулирования химических веществ и смесей, продолжение работы по созданию национальных реестров химических веществ и смесей.

5. Развитие правовой, нормативной и методической базы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, гармонизация гигиенических требований Таможенного союза, Евразийского экономического сообщества с международными нормативами по медицине труда и охране окружающей среды.

6. Разработка Национального плана действий по сдерживанию устойчивости к противомикробным пре-

паратам в пищевых цепях, усиление потенциала лабораторий, осуществляющих контроль и мониторинг антибиотикорезистентности у продуктивных животных и в пищевых цепях и остаточного содержания противомикробных препаратов в пищевой продукции.

7. Совершенствование системы подготовки специалистов в области профилактической медицины и химической безопасности: усиление взаимодействия с кафедрами УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», подготовка раздела по оценке риска для здоровья населения при воздействии факторов среды в программах медицинских вузов, проведение обучающих семинаров для производителей в области химической безопасности.

8. Содействие работе Белорусского научного общества гигиенистов с целью развития приоритетных направлений научных исследований, сотрудничества с белорусскими и международными научными обществами и ассоциациями.

9. Активное взаимодействие с Министерством здравоохранения Республики Беларусь с целью развития государственной поддержки научных исследований в области гигиены и токсикологии, в том числе по проблемам оценки и методического сопровождения управления рисками при ведении госнадзора.

*Резолюция обсуждена и единогласно одобрена участниками международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда»-2018.*

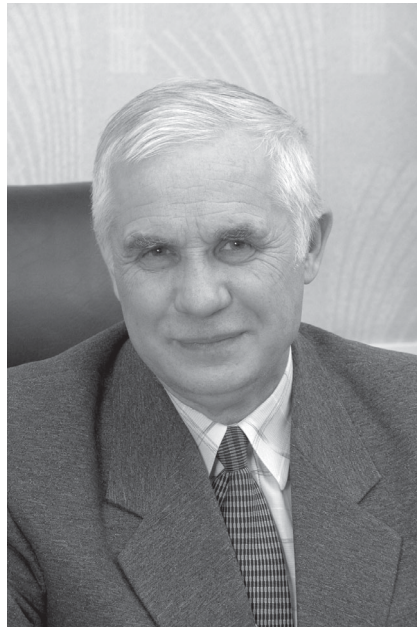


## МИХАИЛ КОНСТАНТИНОВИЧ КЕВРА — ОСНОВОПОЛОЖНИК КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В БЕЛАРУСИ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

7 ноября 2018 г. исполнилось 75 лет известному белорусскому клиническому фармакологу, врачу, ученому, педагогу, профессору кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета доктору медицинских наук Михаилу Константиновичу Кевре.

Михаил Константинович родился в д. Галимщине Ивьевского района Гродненской области. В 1960 г. поступил в Минский государственный медицинский институт (МГМИ). После выпуска в 1966 г. он был назначен на должность главного врача Добриневской участковой больницы Дзержинского района Минской области. С декабря 1967 г. по настоящее время работает в МГМИ (с 2001 г. Белорусский государственный медицинский университет — БГМУ), где прошел путь от ассистента кафедры фармакологии до заведующего кафедрой клинической фармакологии. С 2009 г. М. К. Кевра — профессор кафедры клинической фармакологии БГМУ.

Любознательность, стремление узнать новое привели студента 2-го курса в научный студенческий кружок при кафедре фармакологии, которую возглавлял известный ученый профессор К. С. Шадурский. Занятия научной работой в кружке на протяжении 5 лет определили дальнейший путь в науку М. К. Кевры. Он проводил экспериментальные научные исследования и неоднократно выступал с докладами на республиканских и всесоюзных научных студенческих конференциях, награжден дипломами победителей конкурсов. Был старостой научного кружка, заместителем председателя студенческого научного общества медицинского института. За время обучения в институте им опубликовано 13 научных работ.



Еще в студенческие годы М. К. Кевра мечтал связать свою судьбу с новой отраслью, которая только начала создаваться в ведущих зарубежных странах, — с клинической фармакологией. Для достижения этой цели он после возвращения в альма-матер, наряду с преподаванием фармакологии студентам, стал параллельно работать врачом-терапевтом в 4-й городской клинической больнице Минска. Его старания увенчались успехом, и в 1973 г. Михаилу Константиновичу было поручено читать факультативный цикл лекций по клинической фармакологии для клинических ординаторов МГМИ. В 1976 г., идя навстречу настоятельным просьбам студентов и преподавателей, ректорат института организовал для студентов 6-го курса лечебного и педиатрического факультетов аналогичные элективные курсы по клинической фармакологии.

Преподавание клинической фармакологии для студентов по типово-

му учебному плану началось в 1983 г. С этой целью при кафедре фармакологии МГМИ организован курс клинической фармакологии. Заведующим курсом был назначен М. К. Кевра, на которого были возложены обязанности по чтению лекций, созданию учебно-методической документации и координации всей работы. Первоначально других штатных преподавателей на курсе не было, и практические занятия по клинической фармакологии проводились специально выделенными ассистентами клинических кафедр (терапии, педиатрии, хирургии, акушерства и гинекологии, стоматологии) на собственных учебных базах. Анализ проведенной работы за год показал нерациональность такого подхода к преподаванию новой учебной дисциплины. Поэтому в 1984 г. был создан отдельный самостоятельный курс клинической фармакологии, укомплектованный тремя штатными преподавателями, который разместили на базе 4-й городской клинической больницы Минска.

Во время работы на должности заведующего отдельным курсом клинической фармакологии раскрылся незаурядный организаторский, педагогический, научно-исследовательский и врачебный талант Михаила Константиновича. Ему удалось привить своим сотрудникам любовь к новой отрасли фармакологии. На рабочем месте из практических врачей, ранее не знакомых с фармакологией и педагогикой, в короткие сроки им были подготовлены квалифицированные преподаватели клинической фармакологии. Под его руководством написаны первые типовые программы по клинической фармакологии, изданы научно-методические и учебные пособия для студентов и преподавателей, создан компьютерный

класс для обучения и контроля знаний студентов. При активном участии Михаила Константиновича в МГМИ была открыта очная и заочная клиническая ординатура по клинической фармакологии, а также аспирантура для подготовки научных кадров и организовано проведение циклов повышения квалификации по клинической фармакологии для преподавателей клинических кафедр МГМИ. Благодаря стараниям М. К. Кевры на курсе клинической фармакологии в помощь студентам был создан уникальный музей лекарственных препаратов, аналогов которому в Советском Союзе не было.

Организация преподавания новой дисциплины была связана с большими трудностями, поскольку в Республике Беларусь далеко не все врачи, в том числе и некоторые руководители здравоохранения, понимали, что представляет собой клиническая фармакология и каковы ее задачи. Для разъяснения врачебному сообществу сути клинической фармакологии М. К. Кевра часто публиковался в печати, выступал по радио и на телевидении, встречался с руководством Министерства здравоохранения республики (Минздрав). Наконец, «лед непонимания» был сломлен, и в 1989 г. Михаил Константинович Кевра назначен главным внештатным клиническим фармакологом Минздрава. Ему была поручена подготовка приказа Минздрава Республики Беларусь о создании Фармакологического и Фармакопейного комитетов, которые первоначально работали на клинической базе отдельного курса клинической фармакологии МГМИ. Позже на их основе был создан РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Михаил Константинович принимал активное участие в создании перечней основных лекарственных средств, стандартов (протоколов) диагностики, лечения и профилактики заболеваний у взрослых и детей, формулярной системы, в разработке первых законов Республики Беларусь «О лекарственных средствах» и «О здравоохранении», приказов Минздрава Республики Беларусь «Об утверждении правил про-

ведения клинических испытаний лекарственных средств» и «Об аккредитации лечебно-профилактических учреждений по проведению клинических испытаний и аттестации специалистов, занимающихся клиническими испытаниями» и др., Постановления Совета Министров Республики Беларусь «О концепции развития здравоохранения Республики Беларусь».

В 1993 г. отдельный курс клинической фармакологии МГМИ решением ректората был преобразован в кафедру клинической фармакологии, которую возглавил доцент М. К. Кевра. Как внештатный клинический фармаколог Михаил Константинович приложил много усилий по организации преподавания клинической фармакологии в других вузах Республики Беларусь. В настоящее время в нашей стране функционирует только одна отдельная кафедра клинической фармакологии — в БГМУ. В других медицинских университетах данная дисциплина преподается на кафедрах общей и клинической фармакологии или терапии.

Научные интересы М. К. Кевры охватывают широких круг актуальных проблем клинической фармакологии: от изучения участия тучных клеток во многих патологических процессах до выяснения роли провоспалительного цитокина  $\alpha$ -фактора некроза опухолей (ФНО) в патогенезе ряда тяжелых заболеваний человека и создании лекарственных средств для их коррекции. Он впервые в СССР провел экспериментальное изучение фармакологических свойств соединения 48/80, которое использовалось в качестве фармакологического анализатора при изучении роли тучных клеток соединительной ткани в патогенезе лучевых поражений, аллергических заболеваний, а также в токсическом действии некоторых лекарственных средств и бактериальных токсинов.

В 1973 г. в Каунасском медицинском институте он защитил кандидатскую диссертацию «Фармакологическая характеристика соединения 48/80», выполненную под руководством профессора К. С. Шадурского и старшего научного сотрудника Б. В. Дубовика.

На протяжении многих лет М. К. Кевра глубоко и всесторонне исследовал биологическую активность генно-инженерного ФНО. Он установил высокую эффективность применения пентоксифиллина и глюкокортикостероидов, а также их комбинаций для профилактики и лечения интоксикации рекомбинантным ФНО. Теоретически обосновал и клинически подтвердил высокую эффективность и безопасность применения комбинации нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) с пентоксифиллином в терапии больных ревматоидным артритом, а также пентоксифиллина с преднизолоном (метилпреднизолоном) в лечении сепсиса.

Впервые Михаил Константинович установил патогенетическую роль индуцибельного ФНО в развитии эрозивных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при длительном применении НПВС и доказал возможность их профилактики с помощью пентоксифиллина. Результаты проведенных исследований были использованы для разработки метода профилактики НПВС-гастропатий, который успешно применяется в нашей стране и за рубежом. Создан и выпускается РУП «Белмедпрепараты» новый лекарственный препарат «Диклопентил», который обладает выраженной анальгезирующей, противовоспалительной и гипотермической активностью и даже при длительном применении высоких доз крайне редко вызывает незначительные клинические проявления лекарственной гастропатии.

Обширные и всесторонние исследования явились основанием для написания М. К. Кеврой докторской диссертации на тему «Системное действие  $\alpha$ -фактора некроза опухолей и клиническая эффективность его модификаторов при ревматоидном артрите и сепсисе», которую он защитил в БГМУ в 2004 г. Научным консультантом диссертации был доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР Б. В. Дубовик. В 2006 г. М. К. Кевре присвоено звание профессора.

Михаил Константинович имеет богатый опыт проведения клинических



испытаний лекарственных препаратов. Он прошел подготовку по правилам проведения клинических испытаний на людях при FDA (США) и ВОЗ (Германия). Руководил проведением и лично участвовал в клинических испытаниях более 90 отечественных и зарубежных лекарственных средств.

М. К. Кевра опубликовал около 400 научных работ, в том числе более 50 — в зарубежных изданиях, является автором 7 монографий и 2 справочников, 19 учебно-методических пособий и 15 инструкций по применению для практического здравоохранения. Он получил 2 патента на лекарственные средства, 3 авторских свидетельства и 6 рационализаторских предложений. Михаил Константинович подготовил 4 кандидатов медицинских наук. В настоящее время руководит научной работой соискателя, который готовит к защите кандидатскую диссертацию. Он часто выступал на международных и национальных конгрессах, съездах и конференциях. Все новое и передовое он стремился внедрить в педагогический процесс на кафедре и в клиническую практику.

Михаил Константинович является высококвалифицированным врачом, имеющим высшую аттестационную категорию. Он консультирует тяжелых больных не только на клинической базе кафедры и в других больницах Минска и Республики Беларусь. В 1989 г. он впервые в нашей стране организовал и с тех пор возглавляет на общественных началах Минский городской консультативный центр лекарственной патологии, который дислоцирован на базе

4-й городской клинической больницы имени Н. Е. Савченко. Консультации пациентов в Центре проводят сотрудники кафедры клинической фармакологии БГМУ.

За почти 20 лет пребывания на должности внештатного клинического фармаколога Минздрава М. К. Кевра провел большую работу по созданию в республике службы клинической фармакологии. Ему удалось утвердить специальность «врач — клинический фармаколог» (2006) и подготовить необходимую документацию для издания приказа Минздрава о создании службы.

Профессор М. К. Кевра проводит большую общественную работу. Он являлся членом совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, членом экспертного совета при Высшей аттестационной комиссии, членом Республиканской комиссии по присвоению врачебных квалификационных категорий, членом редколлегий и редакционных советов ряда отечественных и зарубежных медицинских журналов. Был членом КПСС и многократно избирался членом партийного бюро факультета. На протяжении многих лет был членом Комиссии по лекарственным средствам Минздрава. Является внештатным экспертом Следственного комитета Республики Беларусь по клинической фармакологии. Михаил Константинович часто публикуется в газетах и журналах, выступает по радио и на телевидении по вопросам эффективного и безопасного применения лекарственных средств.

М. К. Кевра — принципиальный, строгий, справедливый и умелый руководитель и в то же время про-

стой, доступный и доброжелательный человек. Михаил Константинович является талантливым педагогом. Его лекции, характеризующиеся глубоким содержанием, практической направленностью, увлекательной формой изложения и доступностью восприятия, всегда вызывают живой интерес не только у студентов, клинических ординаторов и аспирантов, но и у преподавателей, которые обучались на циклах усовершенствования при кафедре. Он пользуется заслуженным авторитетом и уважением среди сотрудников университета и студентов, практических врачей и широкой медицинской и научной общественности в нашей стране и за ее пределами.

За длительную плодотворную работу М. К. Кевра награжден Почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, ЦК ВЛКСМ, ЦК ЛКСМБ, Почетным знаком «Союз обществ Красного Креста и Красного Полумесяца СССР», знаком «Отличнику санитарной обороны СССР», медалью «За заслуги в научной деятельности», знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь». Михаил Константинович является Почетным донором СССР.

*Ректорат Белорусского государственного медицинского университета, коллектив кафедры клинической фармакологии и редакция журнала «Здравоохранение» сердечно поздравляют Михаила Константиновича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия, дальнейших творческих успехов, реализации намеченных планов и замыслов.*



Н. А. САВРАСОВА, В. А. МАНУЛИК, Н. С. ШУМИН

**НОВЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ ФАКТЫ  
О ЗАРОЖДЕНИИ МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ БЕЛАРУСИ.  
Сообщение 1. Оттон Осипович Федорович —  
первый рентгенолог Беларуси**

Белорусский государственный медицинский университет

*Развитие медицинской радиологии в Беларуси стало возможным благодаря деятельности талантливого врача О. О. Федоровича, который организовал первый в Беларуси рентгеновский кабинет. Этот трудолюбивый и творческий человек, высококвалифицированный хирург, который главным в своей работе считал «пользу страждущего бедного люда», к сожалению, незаслуженно забыт современниками как первый рентгенолог Беларуси. Данная статья призвана привлечь внимание общественности к личности выдающегося соотечественника. Память о нем должна с благодарностью передаваться из поколения в поколение.*

**Ключевые слова:** О. О. Федорович, первый рентгеновский кабинет Беларуси.

*The organization of the first X-ray room gave impetus to development of medical radiology field in Belarus. The medical radiology creation in Belarus became possible thanks to O. O. Fedorovich having organized the first radiologic room in Belarus. This industrious and creative person was a highly qualified surgeon whose credo was in “work in the regional hospital for the benefit of the suffering poor people”. However, he had been unheralded as the first radiologist by his contemporaries. The article was aimed at attracting the medical society attention to the outstanding countryman personality. Gratitude and respect of contemporaries should continue in subsequent generations.*

**Key words:** O. O. Fedorovich, the first X-ray room in Belarus.

HEALTHCARE. 2019; 1: 74—80.

**NEW HISTORIC FACTS ABOUT BELARUS MEDICAL RADIOLOGY ONSET. REPORT 1. O. O. FEDOROVICH, FIRST BELARUS RADIOLOGIST**

**N. A. Savrasova, V. A. Manulik, N. S. Shumin**

Открытие В. К. Рентгеном X-лучей благодаря прессе очень быстро стало известным всему миру. Насущная потребность врачей в новом методе, позволявшем впервые неинвазивно оценить внутренние органы, предопределила стремительное развитие новой отрасли медицины — рентгенологии. По выражению наркома здравоохранения СССР А. В. Луначарского, «открытие Рентгена дало изумительной тонкости ключ, позволяющий проникнуть в тайны природы и строение материи». «Что стало бы сегодня с фтизиатрией и урологией, гинекологией и отоларингологией, неврологией и онкологией, хирургией и ортопедией, офтальмологией и травматологией, если бы лишить их того, что им дала рентгенология в области диагностики и лечения?» — поинтересовался на заседании, посвященном 50-летию рентгенологии, известный клиницист и организатор здравоохранения Н. Н. Приоров [цит. по 1].

Неудивительно, что в различных странах, уровень медицины которых остро нуждался в новых методах диагностики, очень быстро начали появляться рентгеновские кабинеты. Так, в России начальник кафедры физики Военно-медицинской академии профессор Н. Г. Егоров вместе с ассистентами Ф. И. Блюмбахом и А. Н. Добролюбовым 16 января 1896 г. выполнил первые рентгенограммы верхних конечностей человека. В том же году при содействии Н. В. Склифосовского профессор М. И. Афанасьев создал рентгеновский кабинет в Клиническом институте Санкт-Петербурга. Заведовал кабинетом доцент А. М. Королько, сверхштатным ассистентом был А. К. Яновский [1, 2].

На территории современной Беларуси первый рентгеновский аппарат появился на десятилетие позже — в 1906 г. — в Минской губернской земской больнице [3—5].

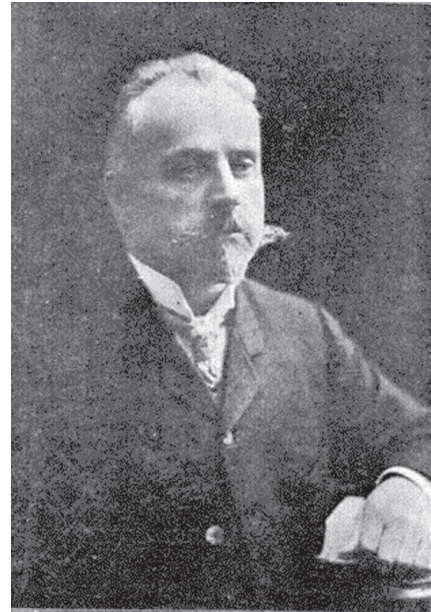
Внедрение всего нового, введение в практику нетрадиционных методов, материалов

и т. д. невозможно без энтузиастов — людей увлеченных и глубоко верящих новой идее, смелых и способных освоить неизвестные технологии. Специальность «рентгенолог» в то время еще не существовала, и такими энтузиастами в Российской Империи стали земские врачи, специализировавшиеся по хирургии, остро нуждавшиеся в визуализации внутренних органов (в 1906 г. врачебных должностей было всего три — земский участковый врач, земский санитарный эпидемический врач и земский врач больницы [6]).

Сохранившиеся в архивах воспоминания современников, протоколы заседаний Минской городской управы по делам земского хозяйства и другие документы Национального исторического архива Беларуси свидетельствуют о том, что заслуга в организации первого рентгеновского кабинета и проведении первых рентгенологических исследований в Беларуси принадлежит Оттону Осиповичу Федоровичу, старшему врачу хирургического отделения Минской губернской больницы.

В списке врачей г. Минска от 14 декабря 1907 г. указано, что О. О. Федорович являлся надворным советником, ординатором губернской земской больницы, «ученая степень — лекарь, специальность — хирургия, проживает в Минске на ул. Захарьевской в собственном доме» [7].

Познакомиться с заслугами этого выдающегося врача, оценить масштаб его личности позволяют воспоминания его соратников, проникнутые глубоким уважением и любовью. В частности, членов Минского общества врачей санитарного врача С. В. Балковца<sup>1</sup>, хирурга еврейской больницы Л. Н. Шапиро<sup>2</sup>, ученика и преемника на посту заведующего хирургическим отделением Губернской больницы Ф. К. Кодиса, члена Минского отдела Лиги борьбы с туберку-



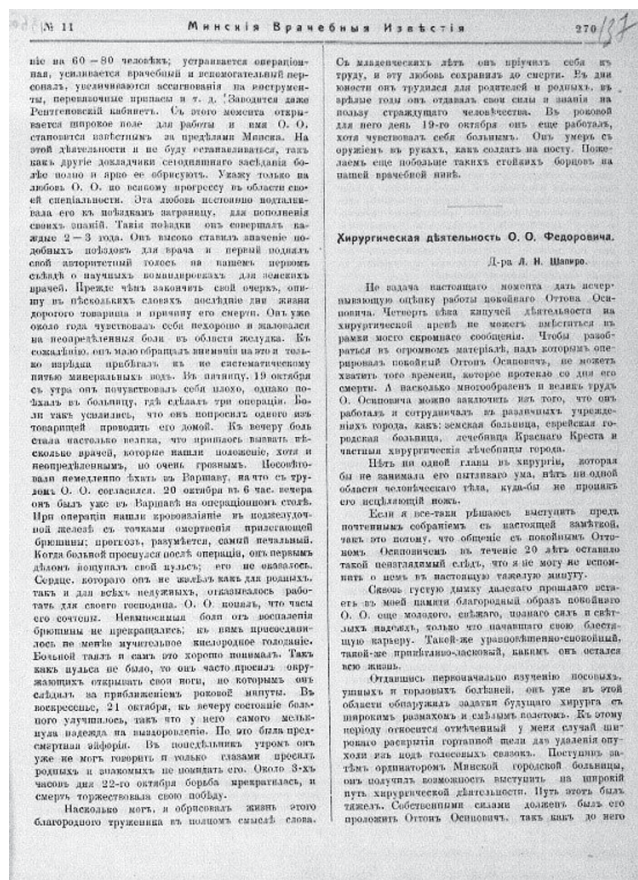
Оттон Осипович Федорович

лезом, сестер милосердия В. И. Воынской, врачей А. З. Яхнина, В. И. Морзона и др. [10].

Оттон Осипович Федорович родился 23 марта 1859 г. в семье государственного служащего по акцизному ведомству польского происхождения. «Как значится в метрике, младенец был крещен в Минском кафедральном костеле... Первые годы своего младенчества д-р Федорович провел в городской обстановке. После 1863 г. лица польского происхождения должны были выйти в отставку. Это случилось и с отцом д-ра Федоровича, который в 1865 г. оставил службу и занялся сельским хозяйством. Так как имения своего у него не было, то он превратился в арендатора и кочевал в пределах Борисовского уезда и граничивших с ним Могилевской и Витебской губерний. Вся семья, разумеется, переехала в деревню, вследствие чего вторую половину своего младенчества

<sup>1</sup>Балковец Степан Варфоломеевич (1867—1942) — санитарный врач, организатор здравоохранения, общественный деятель. Окончил медицинский факультет Московского университета (1893). С 1893 г. — сельский врач Мстижского сельского врачебного участка Борисовского уезда; с 1910 г. — губернский земский санитарный врач, заведующий врачебно-эпидемическим отделом Минской губернской управы; с 1913 г. — помощник Минского губернского санитарного инспектора; с 1919 г. — заведующий Минским губернским отделом здравоохранения, лечебным и санитарно-противоэпидемическим отделами НКЗ БССР; с 1923 г. — главный врач Минской городской амбулатории. Инициатор открытия Минской городской публичной библиотеки им. А. С. Пушкина. Казначей и библиотекарь Общества минских врачей [8]. Наиболее подробно описал жизненный путь О. О. Федоровича в статье «Биография О. О. Федоровича» [9].

<sup>2</sup>Шапиро Лев Наумович (1863—1932). В 1888 г. окончил медицинский факультет Юрьевского университета (совр. Тарту, Эстония). С 1890 г. — вольнопрактикующий врач в Минске, с 1900 г. — ординатор, старший ординатор хирургического отделения больницы Общества пособия бедным больным евреям (совр. 3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова). Организатор Минской зубоврачебной школы (1907) [8].



Воспоминания Л. Н. Шапиро о хирурге О. О. Федоровиче

О. О. проводит в сельской обстановке и знакомится с бытом нашего белорусского люда. Товарищи его детства — это крестьянские дети, с которыми он лазит по деревьям, скачет на неоседланной лошади по полям и лугам, от них он научился говорить по-белорусски, на каком языке он впоследствии любил говорить со своими пациентами в земской больнице» (здесь и далее при цитировании отдельных отрывков сохранены стиль и орфография оригиналов. — Н. С.).

Пришло время учиться, но «трудно было бы арендатору небольшого имения дать сыну образование». Помог дядя по матери, служивший архитектором в Ковно<sup>3</sup>, который забрал Оттона к себе и отдал учиться в гимназию. «В семидесятых годах прошлого столетия в наших гимназиях латинский и греческий языки были альфой и омегой гимназического учения. Знаменитая экстемпоралия, о которых ныншнее поколение не имеет представления, были грозой и каменной стеной, о которую не мало молодых голов разбивалось. И вот такому

деревенскому мальчику... пришлось сразу окунуться в классический отвлеченный мир, пришлось сразу учить три языка, так как и русского он не знал; разумеется, нужны были здоровье и большая настойчивость, чтобы просиживать не одну ночь, преодолевая всю эту премудрость...» Гимназический курс он прошел без особых затруднений. Уже в старших классах гимназии у молодого человека «проявляется любовь к врачебному делу, так что, приезжая гимназистом VII класса на каникулы в деревню, он давал советы и даже лекарства больным крестьянам».

Трудолюбивый и ответственный, Оттон Осипович «в VII классе, чтобы не быть в тягость своему дяде... занимается репетиторством и живет самостоятельно; от родителей он это скрывает, так как, зная их стесненное материальное положение, не хочет их помощи». Помимо обеспечения своего быта гимназист О. О. Федорович откладывает заработанные от преподавания деньги, чтобы осуществить свою мечту — поступить на медицинский факультет Московского университета, что он и делает в 1880 г.

В Москве О. О. Федорович нашел нравственную и материальную поддержку в лице своего земляка Витольда Карловича Яновского, который ввел его в польский кружок. С помощью новых знакомых он зарабатывал на жизнь уроками, перепиской лекций и т. д. Благодаря этому он не только обходился без родительской помощи, но даже высылал им семена разных кормовых трав и другое, необходимое для ведения их хозяйства. В то же время он изучал польский язык и литературу, с которыми не мог познакомиться раньше, с увлечением читал произведения на русском языке, ознакомился с корифеями русской литературы (например, И. С. Тургеневым), брал уроки игры на скрипке. На 3-м курсе в связи с тяжелым материальным положением родителей, он забрал младшего брата в Москву на полное содержание.

«...В 80-х годах медицинский факультет Московского университета славился на всю Россию своими светилами; в нем тогда читали лекции Захарьин — знаменитый диагност, Склифасовский — лучший хирург, Эрисман — известный гигиенист и общественный деятель. Несомненно, их влиянию Оттон Осипович обязан тем вдумчивым, идейным отношением к задачам

<sup>3</sup>Ковно — официальное название Каунаса в Литве до 1917 г.

врача, какое он проявил в последующей своей земской деятельности» [9].

1 июня 1885 г. О. О. Федорович получил диплом лекаря. Он вернулся на родину и в течение одного года занимался «вольной практикой» в местечке Любча Новогрудского уезда, затем в течение 2,5 лет — в Толочине Борисовского уезда. Он помогал больным с различными заболеваниями, но особенно его увлекала хирургия.

Скудные заработки не помешали целеустремленному молодому врачу собрать средства и в 1889 г. поехать за границу для продолжения обучения. В течение полутора лет он изучал хирургию, гинекологию и ушные болезни в Вене, Париже, Германии. Он прослушал лекции Йозефа Россбаха, профессора терапевтической клиники в Йене; Теодора Бильрота, профессора, основателя и крупнейшего представителя абдоминальной хирургии; Германа Нотнагеля, ученого, врача-терапевта, профессора и директора клиники внутренних болезней в Вене; Адама Политцера, австрийского врача, одного из основоположников отиатрии.

В начале 1891 г. О. О. Федорович вернулся на родину и поселился в Минске, где и прожил более 20 лет. Поступил на работу хирургом в еврейскую больницу. В 1893 г. подал прошение о переводе в Минскую городскую больницу Приказа общественного призрения и с 11 сентября 1893 г. трудился в ней в качестве младшего ординатора. С 1897 г. работал в городской больнице, вначале в той же должности, а впоследствии — старшим ординатором (в современном понятии — заведующим хирургическим отделением). Здесь, в Минской городской больнице таланты доктора Федоровича проявились ярчайшим образом.

«Поступив... ординатором Минской городской больницы, он получил возможность выступить на широкий путь хирургической деятельности. Путь этот был тяжел. Собственными силами должен был проложить его Оттон Осипович, так как до него хирургии, в современном смысле, в больнице не существовало. Хирургическое отделение больницы общественного призрения того времени представляло печальную картину места свалки больных с гноящимися язвами и ранами. Долголетним упорным трудом и путем постепенных улучшений Оттон Осипович поднял больницу на высоту лучших современных больниц. Она превратилась для него в храм, куда он ежедневно вносил любовь и теплоту. Его интересовала каждая мелочь, касающаяся обстановки и инструментария, и даже заказанный специально для гинекологических операций стол он покрасил собственными руками. ...Среди инструментов больницы находится троакар собственного изобретения. Он обладал счастливой способностью увлекать за собою всех тружеников на общей ниве, приобщая их к своей работе и заимствуя от них все то, что находилось полезным для медицинского дела... Все методы лечения, более или менее рациональные, находили в нем горячего сторонника. ...Он чувствовал большое удовлетворение каждый раз, когда мог оправдать свой девиз: "Наибольшую пользу при наименьших страданиях". Его операция не знала шаблона, он умел индивидуализировать каждый отдельный случай и, быстро ориентируясь в запутанных и трудных болезнях, находил подчас довольно оригинальные приемы, чтобы выйти победителем из затруднительного положения...



Минская городская больница в начале XX века  
(из фонда Музея истории медицины Беларуси ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека»)



Персонал хирургического отделения Минской Губернской больницы: во втором ряду слева Ф. К. Кодис и О. О. Федорович (из фонда Музея истории медицины Беларуси ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека»)

Сочетая в себе знания и искусство, ясный ум и чуткую душу, он легко завоевал симпатии широких кругов общества, больные верили в легкость его руки, в безболезненность его ножа и в минуту опасности доверяли ему свой жизненный челнок...»

«Нет ни одной главы в хирургии, которая не занимала бы его пытливого ума, нет ни одной области человеческого тела, куда бы ни проник его исцеляющий нож. ...Нечего говорить, что все целесообразное и полезное находило свое применение у него в больнице. Он не останавливался перед затратой собственных средств там, где администрация больницы не шла навстречу его требованиям. Он первым ввел в употребление рентгеновский аппарат и отдался этому делу со свойственным его натуре увлечением. Усталый и разбитый от дневного труда, он целыми часами по вечерам просиживал в рентгеновском кабинете, производя фотографические снимки и занимаясь рентгенотерапией».

Ф. К. Кодис<sup>4</sup> размышляет: «Обращаясь к образу его, я спрашиваю, какая была основная чер-

та в характере этого человека? Чем он жил? Какая основная идея была руководящей в его жизни? Для меня идеей этой является у Оттона Осиповича творчество. ...Что отличало его от других — это именно черта созидательной работы и стремление сотворить из нее нечто новое и лучшее. Все, что бы он ни делал, являлось для него лишь ступенью к чему-то высшему. Ни на чем он никогда окончательно не останавливался, а всегда стремился еще дальше... Как только появлялось какое-либо новое усовершенствование в хирургической технике или новые операции, они немедленно применялись в нашей больнице. Так, например, Рентгеновский аппарат в

нашей больнице был первым в Северо-западном крае<sup>5</sup>».

На товарищеском ужине 28 ноября 1910 г., организованном по поводу 25-летия хирургической деятельности доктора О. О. Федоровича, он сам охарактеризовал свою врачебную деятельность следующими словами: «В течение этого весьма значительного периода человеческой жизни я занимался, конечно, как и все врачи, частной практикой, но это всегда было для меня второстепенным занятием; истинное же моральное удовлетворение я всегда находил в работе в земской больнице на пользу страждущего бедного люда».

С 1890 г. О. О. Федорович был активным членом Общества Минских врачей, входил в состав всех комиссий Общества в качестве председателя или члена, например: комиссий «По осмотру городской дезинфекционной камеры» (1893), «По выработке условий для лечения сифилитиков Минской Губернии» (1896), «По редактированию и опубликованию оригиналь-

<sup>4</sup>Кодис Федор (Теодор) Каземирович (1861—1917). Хирург. В 1889 г. окончил Страсбургский университет со степенью доктора медицины (1889). С 1892 г. работал в медицинских заведениях США, с 1903 г. — ординатор, старший врач Минской губернской земской больницы, с 1910 г. — заведующий родильным приютом в Минске. В 1911 г. вместе с врачом И. Заком открыл в Минске рентгеновский кабинет [8].

<sup>5</sup>Северо-Западный край — в Российской империи в XIX — нач. XX в. часть Западного края, название 6 белорусских и литовских губерний (Виленской, Ковенской, Гродненской, Минской, Могилевской и Витебской) [11].

ных оперативных методов д-ра Стржалко» (1891), «По поводу открытия отдела Всероссийского общества борьбы с раковыми заболеваниями» (1910) и др. С 1910 г. — председатель Комитета «Белого цветка».

В 1907 г. на заседании Общества Минских врачей впервые в истории Беларуси публично прозвучал доклад на рентгенологическую тему «О рентгеновских лучах и извлечении пуль». Докладчиком был Оттон Осипович Федорович.

Именно доктор О. О. Федорович впервые на заседании Общества Минских врачей «возбудил вопрос об устройстве I съезда врачей Минской губернии», был избран председателем комиссии и активно работал над организацией первых съездов, а также выступал с докладами, посвященными как хирургии, так и рентгенологии: в 1908 г. на I съезде врачей Минской губернии — с докладом «О рентгенографии»; в 1911 г. на II съезде — «О лечении рака искрами». Всего на протяжении своей деятельности он сделал 19 научных докладов [10, 12].

В обзоре «Краткий очерк 50-летней деятельности Общества Минских врачей (1867—1917)» председатель доктор М. Л. Поляк подчеркнул, что «особой плодовитостью и блестящей техникой выделялся д-р Федорович, который часто обновлял свои знания за границей у Эйзельберга, Микулича, Ру, Кохера, Кадера и др.» [13].

Умер О. О. Федорович 22 октября 1912 г., а 9 ноября 1912 г. в Обществе Минских врачей прошло Публичное заседание, посвященное памяти блестящего организатора, хирурга и человека. Оно состоялось при стечении большого числа людей: «присутствовали почти все врачи г. Минска и их жены, фельдшера, фельдшерицы и сестры милосердия земской больницы, Красного Креста, родильного приюта, больницы благотворительного общества, частных лечебниц и др., почти все Правление туберкулезной лиги. Среди публики было много пациентов и пациенток покойного, также много его почитателей».



Первая страница ежемесячного медицинского журнала, очередной номер которого был полностью посвящен памяти О. О. Федоровича

Всю атмосферу процедуры прощания с О. О. Федоровичем донес до наших дней очередной номер «Минских врачебных известий» от 20 ноября 1912 г. В некрологе отмечается: «Можно без преувеличения сказать, что преждевременная смерть Оттона Осиповича Федоровича отняла у населения г. Минска дельного, образованного и бескорыстного врача, у Общества Минских врачей — деятельного члена, у минских врачей — прекрасного товарища» [10].

Современные хирурги также помнят этого блестящего специалиста. Он считается одним из основоположников полостной хирургии в Минске, является автором первой на территории Беларуси научной работы, посвященной лечению рака [8]. Но о его заслуге как основателя медицинской радиологии Беларуси незаслуженно забыли. По нашему мнению, Оттон Осипович Федорович является также и пионером рентгеновской службы и, соответственно, всей лучевой диагностики и лучевой терапии в Беларуси. Имя его достойно памяти за подвижнический труд на благо населения нашей страны.

#### Контактная информация:

Саврасова Нина Александровна — к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 (17) 277-16-25.

#### Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волков М. Ю. История открытия «рентгеновых» лучей, или Что можно открыть, читая историю «рентгенологии» (Доклад, сделанный на областной научно-практической конференции, посвященной 100-летию открытия рентгеновых лучей). Православный медицинский сервер. Режим доступа: <http://www.pms.orthodoxy.ru/library/0059.htm>. Дата доступа: 22.08.2018.
2. Трофимова Т. Н., Карлова Н. А., Бойцова М. Г., Зорин Я. П. Начало истории рентгенологии в Санкт-Петербурге — Петрограде. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018; 8: 9—15. Режим доступа: <http://rejr.ru/volume/29/1.pdf?ml=5&mlt=beez&tmpl=component>. Дата доступа: 22.08.2018.
3. Национальный исторический архив Беларуси. Ф. 324 «Минская губернская управа по делам земского хозяйства». Оп. 1. Д. 536. Л. 2—7.
4. Национальный исторический архив Беларуси. Ф. 324. Оп. 1. Д. 534. Л. 792—792 Об.
5. Национальный исторический архив Беларуси. Ф. 24 «Минская городская дума». Оп. 1. Д. 3619. Л. 3.
6. Национальный исторический архив Беларуси. Ф. 299 «Минское губернское правление». Оп. 3. Д. 1285. Л. 15.
7. Национальный исторический архив Беларуси. Ф. 299. Оп. 3. Д. 1950. Л. 326.
8. Кульпанович О. А. История медицины Беларуси в биографиях ее врачей. XVII — 1 пол. XX в.: биобиблиографический справочник. Минск: Медиосонт; 2011. 462 с.
9. Национальный исторический архив Беларуси. Ф. 502 «Общество Минских врачей». Оп. 1. Д. 47. Ч. 2. Л. 136 Об.
10. Национальный исторический архив Беларуси. Ф. 502. Оп. 1. Д. 47. Ч. 2. Л. 134, 134 Об., 136 Об., 137—139 Об.
11. Северо-Западный край. В кн.: Большой энциклопедический словарь. Под ред. А. М. Прохорова. Москва: БРЭ; 1998: 1075.
12. Национальный исторический архив Беларуси. Ф. 502. Оп. 1. Д. 46. Л. 4.
13. Национальный исторический архив Беларуси. Ф. 502. Оп. 1. Д. 61. Л. 5.

## REFERENCES

1. Volkov M. Ju. The history of the discovery of “x-rays” or what can be discovered by reading the history of “roentgenology” (a report at the regional scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the discovery of x-rays). Available at: <http://www.pms.orthodoxy.ru/library/0059.htm> (Accessed 22.08.2018).
2. Trofimova T. N., Karlova N. A., Bojcova M. G., Zorin Ja. P. The beginning of radiology history in Saint-Petersburg, Petrograd. Russian Electronic Journal of Radiology. 2018. № 8. S. 9—15. Available at: <http://rejr.ru/volume/29/1.pdf?ml=5&mlt=beez&tmpl=component> (Accessed 22.08.2018).
3. National Historical Archives of Belarus. Fund 324 “Minsk provincial government for zemstvo economy”. Inventory 1. File 536. Sheet 2—7.
4. National Historical Archives of Belarus. Fund 324. Inventory 1. File 534. Sheet 792—792 turnover.
5. National Historical Archives of Belarus. Fund 24 “Minsk City Council”. Inventory 1. File 3619. Sheet 3.
6. National Historical Archives of Belarus. Fund 299 “Minsk Provincial Government”. Inventory 3. File 1285. Sheet 15.
7. National Historical Archives of Belarus. Fund 299. Inventory 3. File 1950. Sheet 326.
8. Kulpanovich O. A. The history of medicine of Belarus in the biographies of its doctors. 17th — the 1st half of the 20th centuries: bio- and bibliographic reference book. Minsk: Mediosont, 2011. 462 p.
9. National Historical Archives of Belarus. Fund 502 «Society of Minsk doctors». Inventory 1. File 47, Ch. 2. Sheet 136, turnover.
10. National Historical Archives of Belarus. Fund 502. Inventory 1. File 47, Ch. 2. Sheets 134, 134 turnover, 136 turnover, 137—139 turnover.
11. Northwest region. V kn.: Big encyclopedic dictionary. Moscow: BRJe; 1998: 1075.
12. National Historical Archives of Belarus. Fund 502. Inventory 1. File 46. Sheet 4.
13. National Historical Archives of Belarus. Fund 502. Inventory 1. File 61. Sheet 5.

Поступила 03.10.18.

Принята к печати 01.11.18.

**Адрес редакции:**

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

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

E-mail: [zdrav@tut.by](mailto:zdrav@tut.by)

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка

на «Здравоохранение» обязательна.

**Подписные индексы:**

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 03.01.2019. Тираж 1698 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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