

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



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

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

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

**Главный редактор** Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

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

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

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

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

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

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

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



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

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

**Editorial board:**

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

**Deputy Chief Editor**  
Yury G. DZEHTSIAROU

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

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

**Дорогие коллеги!**

В медицине часто используют понятия «норма» и «патология». Нормой называют референсный интервал, например, биохимического параметра или размера анатомической структуры. В массовом сознании, если лабораторный показатель отклоняется от референса, это не норма, а патология (болезнь). Однако если бы все было так просто — сдал кровь, увидел, что полученная цифра не вписывается между двумя другими и поставил диагноз, — на место врача можно было бы посадить лаборантку.

Референсный диапазон — это продукт математики, в частности медицинской статистики и клинической эпидемиологии, а отнюдь не клинической медицины. Как получают этот интервал? Берется выборка условно здоровых относительно молодых людей, у которых банальными методами обследования не выявлено заболеваний. У каждого определяют некий показатель  $X$ . После машинной обработки полученных данных отбрасывают «концы», которые попадают под «колокол» Гаусса или по 5 перцентилей с каждой стороны. Это и есть референсный интервал, который называют «нормой».

Возникает вопрос, насколько обследованная выборка «здорова» или «нормальна»? Очевидно, в ней окажется немало лиц с клинически ничем себя не проявляющими «изменениями», например с неактивной аденомой гипофиза или надпочечника, немой феохромоцитомой и др. Попади они к врачу на прием со сданными «на всякий случай» анализами, их сочли бы больными. То есть референсный интервал неизбежно «засорен». Когда этот интервал будет адекватно работать в отношении того или иного пациента? Когда у него имеются специфические проявления заболевания, а именно, то чего не было у включенных в референсную выборку условно здоровых людей. Например, определив у человека с симптомами тиреотоксикоза уровень  $T_3$  и  $T_4$ , врач к своему удовольствию и профессиональной гордости найдет их повышенными относительно того самого референса, который напечатан на лабораторном бланке. Однако если определить такие же показатели у пациента без симптомов, имейте в виду, что точно такой же человек мог входить в ту самую выборку, на основании которой референсный диапазон был определен. Отсюда появляется так называемая «серая зона» (феномен «лабораторной патологии») и возникает игра в клинически значимые и клинически незначимые изменения.

В референсную выборку условно здоровых людей неизбежно попадают лица с субклинически протекающими заболеваниями, и умеренное отклонение от полученного таким путем референса не означает развития болезни, которая снижает качество и уменьшает продолжительность жизни. В этом контексте можно говорить об условности понятий «норма» и «патология», имея в виду, что компенсаторные процессы в организме относятся как к одному, так и к другому. Вероятно, чем меньше будет обследоваться лиц, не предъявляющих жалоб и не имеющих никаких клинических проявлений заболевания, тем реже врач будет ломать голову над проблемой «серых зон». Типичный пример — субклинический гипотиреоз. Помимо «засорения» референсной выборки субклинически протекающими заболеваниями референсный интервал ничего не означает и не несет никакой информации о клинической ситуации отклонения от этого интервала (В. В. Фадеев, 2017).

Однако наше бессилие перед цифрами и статистикой на этом не заканчивается, оно куда серьезнее и свидетельствует о глубоком отставании от современных технологий. Если посмотреть на нынешние методы исследования глазами врача середины прошлого века, они — верх совершенства, это мерседес в сравнении с ослон, запряженным в телегу. Но есть одно важное «но». «Осел» и «мерседес» решали и решают принципиально разные задачи и находятся в рамках совершенно разных медицинских идеологий. В середине XX века и раньше в сферу диагностики попадали исключительно пациенты с клинически явной патологией, в этой ситуации современные тесты сработали бы безотказно. Казалось бы, живи и радуйся, но человечество вверглось в другую крайность, плоды которой не может до конца осмыслить. Благой порыв диагностировать болезни на ранней стадии вылился в массовое обследование здоровых лиц без клинических показаний, но тут забуксовал даже «мерседес», заменивший «осла». В массовых количествах начали выявлять умеренные отклонения от референсных диапазонов, значение которых остается непонятным. Ко всему этому мы оказались не готовы и продолжаем эксплуатировать идеологию, которая эффективно работала у реально больных людей, фактически перенося ее на всю популяцию.

С уважением,  
профессор

Ю. К. Абеев

**Клиническая медицина**

**С. Л. Воскресенский, В. Л. Тришина** Липидограмма сыворотки крови у женщин при неблагоприятном завершении беременности ..... 5

**Организация здравоохранения, гигиены и эпидемиологии**

**Е. В. Засим, В. В. Строгий** Суправентрикулярные тахикардии у детей Республики Беларусь: распространенность, структура ..... 9

**Лекции и обзоры**

**Г. И. Герасимович** Преэклампсия как осложнение артериальной гипертензии при беременности ..... 16

**Н. В. Холупко, Т. В. Мохорт, Я. Л. Навменова, М. Г. Русаленко** Кардиальная автономная нейропатия: актуальность проблемы ..... 29

**Школа молодого ученого**

**Ю. К. Абаев** Этические проблемы клинических испытаний ..... 38

**Обмен опытом**

**В. В. Кирковский, А. М. Дзядзько, В. Н. Гапанович, П. С. Прилуцкий, Т. В. Рябцева** Изменение среднего артериального давления и общего периферического сопротивления при проведении ЛПС-сорбции у пациентов с септическим шоком в послеоперационном периоде ортотопической трансплантации печени ..... 51

**Д. Е. Данилов, Д. В. Литвинчук** Нежелательные явления противовирусного лечения у пациентов с ВГС-инфекцией ..... 56

**Срочные публикации**

**А. С. Федулов, А. В. Борисов, Ю. В. Московских, Э. В. Драпкин** Применение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе ..... 62

**Деловая информация**

Дайджест медицинской литературы ..... 69

**Круглый стол**

Врач и пациент: баланс прав и ответственности ..... 70

**Юбилеи**

Николай Николаевич Полещук (к 70-летию со дня рождения) ..... 79

**Clinical Medicine**

**S. L. Voskresensky, V. L. Trishina** Serum cholesterol, low and high density lipoproteins, triglycerides in women after pregnancy unfavorable outcome

**Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology**

**E. V. Zasim, V. V. Strogly** Supraventricular tachycardia in Belarus children: occurrence, structure

**Lectures and Reviews**

**G. I. Gerasimovich** Preeclampsia as complication of hypertension in pregnancy

**N. V. Kholupko, T. V. Mokhort, Ya. L. Navmenova, M. G. Rusalenko** Cardial autonomic neuropathy: problem actuality

**School for Young Scientists**

**Yu. K. Abayev** Ethic problems of clinical researches

**Sharing Experience**

**V. V. Kirkovsky, A. M. Dzyadzko, V. N. Gapanovich, P. S. Prilutsky, T. V. Ryabtseva** Changing average blood pressure and general peripheral resistance under LPS sorption in patients with septic shock in postoperative period after orthotopic liver transplantation

**D. E. Danilov, D. V. Litvinchuk** Undesirable effects of antiviral treatment of HCV-infected patients

**Urgent Publications**

**A. S. Fedulov, A. V. Borisov, Yu. V. Moskovskikh, E. V. Drapkin** Multiple sclerosis: outcomes of autologous haematopoietic stem cell transplantation

**Business Information**

Digest of medical publications

**Talking at Round Table**

Doctor and patient: balance of rights and responsibilities

**Anniversaries**

Nikolai N. Poleshchuk (to the 70th anniversary)



С. Л. ВОСКРЕСЕНСКИЙ, В. Л. ТРИШИНА

## ЛИПИДОГРАММА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖЕНЩИН ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ ЗАВЕРШЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Установить влияние предшественника половых гормонов холестерина на течение беременности в I и II триместрах гестации с целью разработки лечения угрозы невынашивания беременности.

**Материал и методы.** Обследованы 31 беременная с самопроизвольным и искусственным прерыванием беременности в I и II триместрах и 34 беременные с физиологической протекающей беременностью. Холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности определяли колориметрическим методом.

**Результаты.** Содержание изученных соединений при физиологической беременности на протяжении I триместра существенно не изменялось. Гибель эмбриона и удаление остатков плодного яйца из матки также не оказывали влияния на их количество в крови. Во II триместре беременности уровни исследованных соединений были достоверно выше, чем в I, а прерывание беременности приводило к статистически значимому снижению содержания холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови.

**Заключение.** Особенности обмена холестерина имеют определенное значение для вынашивания беременности во II триместре. К этому периоду его концентрация в крови существенно повышается по сравнению с I триместром. Искусственное прерывание гестации в этом сроке значимо отражается на содержании холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови.

В I триместре гестации прекращение развития беременности не сказывается на показателях обмена холестерина, что, вероятно, связано с его физиологическим избытком. Поскольку данное соединение является предшественником половых гормонов, в том числе прогестерона, то можно полагать, что исходного материала для эндогенного синтеза прогестерона в I триместре достаточно. Поэтому поддержание беременности путем назначения гормональных препаратов в I триместре нуждается в дополнительном обосновании.

Во II триместре при угрозе прерывания беременности целесообразна коррекция обмена холестерина в связи с возможным истощением его запаса.

**Ключевые слова:** физиологическая и патологическая беременность, триглицериды, холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности.

**Objective.** The aim of the study was to determine the role of cholesterol, the sex hormones precursor, in gestation trimesters I and II for subsequent development of treatment for preventing miscarriage.

**Materials and methods.** 31 pregnant women with spontaneous and induced abortions in pregnancy trimesters I and II and 34 pregnant women with physiological pregnancy were examined. Cholesterol, triglycerides, low and high density lipoproteins were determined by colorimetric method.

**Results.** The concentrations of the studied compounds did not change significantly during the physiological pregnancy trimester I. The embryo death and the fetal egg residues removal from the uterus also did not affect the studied parameters blood contents. In the pregnancy trimester II, the levels of the studied compounds were significantly higher than in trimester I, and the pregnancy termination led to a statistically significant decrease in the blood serum contents of cholesterol and low-density lipoproteins.

**Conclusion.** The specific features of the cholesterol metabolism are important for gestation in trimester II. By this period, its concentration increases significantly as compared with that in trimester I, and an artificial interruption of the gestation in this period affects evidently the blood serum contents of cholesterol and low-density lipoproteins. In the gestation trimester I, pregnancy termination does not affect the performance of cholesterol metabolism probably due to its physiological excess. Since this compound is a precursor of sex hormones including progesterone, it can be assumed that the starting material for the endogenous synthesis of progesterone in the gestation trimester I is sufficient. Therefore, the pregnancy maintenance by prescribing hormonal drugs in trimester I needs additional justification. In trimester II, under the termination of pregnancy threat it is advisable to correct the cholesterol metabolism as its stock can deplete.

**Key words:** physiological and pathological pregnancy, triglycerides, cholesterol, low density lipoproteins, high density lipoproteins.

HEALTHCARE. 2019; 5: 5—8.

SERUM CHOLESTEROL, LOW AND HIGH DENSITY LIPOPROTEINS, TRIGLYCERIDES IN WOMEN AFTER PREGNANCY UNFAVORABLE OUTCOME

S. L. Voskresensky, V. L. Trishina



Согласно существующим взглядам прогестерон относится к «защитнику» беременности. Он является метаболитом холестерина (ХС), из которого также образуются андрогены, эстрогены, кортикостероиды. Все эти соединения важны для гестации [1].

Можно полагать, что недостаток холестерина лежит в основе дисбаланса различных звеньев сложной гормональной системы, поддерживающей беременность. При этом нельзя исключить и то, что дефицит прогестерона у беременной женщины обусловлен не только нарушением функции гормонопродуцирующих клеток, рецепции к гормону, но и недостатком его предшественника — ХС, а также соединений, способствующих его преобразованию в половые гормоны.

Мы предположили, что при лечении угрозы невынашивания беременности целесообразна коррекция основного источника половых гормонов — ХС и наиболее значимых соединений, участвующих в его метаболизме, а не дополнительное введение в организм беременной препаратов прогестеронового ряда.

В доступной литературе данные по исследованию уровней ХС, триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) при различных вариантах течения беременности весьма противоречивы [2]. Поэтому представлялось важным изучить содержание этих соединений при нормальном течении беременности и при ее самопроизвольном и искусственном прерывании.

Цель исследования — установить влияние предшественника половых гормонов ХС на течение беременности в I и II триместрах гестации с целью коррекции его уровня при лечении угрозы невынашивания беременности.

### Материал и методы

Основную группу составила 31 женщина с самопроизвольным или искусственным прерыванием беременности в I и II триместрах. Данную группу разделили на 2 подгруппы: в 1-ю были включены 18 беременных с замершей беременностью и 7 с самопроизвольным абортом, произошедшем в стационаре в I триместре. Во 2-ю подгруппу вошли 6 женщин в сроке гестации 20—21 нед с пороками развития плода, которые поступили в стационар в позднем сроке беременности для аборта по медицинским показаниям. У этих женщин угрозы выкидыша не было. Формально беременность про-

текала нормально, за исключением особенностей развития плода, явившихся показанием к прерыванию беременности.

Контрольную группу составили 34 беременные женщины с физиологически протекавшей беременностью.

У всех женщин, включенных в исследование, определяли содержание ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП.

Биохимическое исследование у пациенток контрольной группы выполняли при постановке на учет и при очередной явке в женскую консультацию в сроке до 12 нед гестации. У женщин, у которых произошел самопроизвольный выкидыш или было искусственное прерывание беременности, первое исследование проводили при госпитализации, второе — на следующие сутки после опорожнения полости матки.

ТГ, ХС, ЛПНП и ЛПВП определяли колориметрическим методом [3] на аппарате HITACHI-912 (Япония).

Анализ количественных признаков в группах начинали с определения нормальности распределения вариант в выборках с использованием критерия Шапиро — Уилка [4]. Количественные признаки в выборках с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (Me) и границ интерквартильного отрезка (Q25%; Q75%). Описание качественных номинальных признаков давали в виде абсолютных и относительных частот в процентах [4]. Для проверки гипотезы о различиях количественных признаков в независимых группах, в случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением применяли методы непараметрической статистики с использованием критерия Манна — Уитни (U). Сравнение двух зависимых групп по количественным признакам проводили с использованием критерия Вилкоксона для парных сравнений [4].

При статистическом анализе критический уровень значимости (p) при проверке нулевых гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Данные о содержании ХС, ЛПНП и ЛПВП, ТГ при физиологически протекающей беременности представлены в табл. 1.

Существенных различий между концентрацией предшественника прогестерона (ХС) и наиболее значимых соединений, участвующих в его метаболизме (ЛПНП и ЛПВП, ТГ), у женщин с неразвивающейся беременностью и самопроизвольным выкидышем по сравнению с

Таблица 1

**Содержание ХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ в сыворотке крови у женщин с физиологическим течением беременности**

Срок гестации, нед	n	ХС, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
5—6	8	4,5 [3,91; 4,73]	2,2 [1,52; 2,60]	1,7 [1,29; 2,34]	0,9 [0,92; 1,05]
7—8	19	4,7 [4,11; 5,32]	2,6 [1,70; 2,95]	1,6 [1,40; 1,98]	0,8 [0,78; 1,30]
9—10	20	4,8 [4,22; 5,23]	2,3 [1,77; 2,92]	2,0 [1,36; 2,58]	1,0 [0,81; 1,18]
11—12	13	5,2 [4,48; 5,63]	2,3 [1,94; 2,97]	2,4 [1,77; 2,68]	1,0 [0,73; 1,21]

пациентами с физиологической беременностью не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Уровни ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ у женщин с неразвивающейся беременностью, самопроизвольным выкидышем в I триместре беременности приведены в табл. 2.

Согласно полученным результатам, гибель эмбриона и удаление остатков плодного яйца из матки в I триместре гестации не влияли на концентрацию ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП ( $p > 0,05$ ). При этом содержание исследованных соединений оставалось таким же, как и в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

Значимость концентрации ХС, а также ТГ, ЛПНП и ЛПВП для поддержания беременности исследовали во 2-й подгруппе у беременных во II триместре, которым беременность была прервана путем операции малое кесарево сечение в связи с выявленными пороками развития плода (табл. 3).

У беременных во II триместре после прерывания беременности отмечалось статистически значимое уменьшение содержания ХС и

ЛПНП по сравнению с уровнями липидов до операции ( $p = 0,003$ ). Изменение концентрации ТГ и ЛПВП в динамике наблюдения было статистически незначимо ( $p > 0,05$ ).

При сопоставлении значений исходных уровней исследованных соединений в I и II триместрах установлено, что во II триместре по сравнению с I достоверно увеличивались уровни ХС, ТГ, ЛПНП и снижалась концентрация ЛПВП (табл. 4).

При физиологическом течении гестации, при замершей беременности и при самопроизвольном выкидыше в I триместре беременности значения исследованных показателей хотя и колебались, но статистически между собой не различались. Согласно полученным данным, в I триместре беременности показатели ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП напрямую не связаны с клиническим течением беременности. По нашему мнению, это можно объяснить следующим.

Во-первых, имеющееся на начало беременности депо предшественников половых гормонов

Таблица 2

**Содержание ХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ в сыворотке крови у беременных I подгруппы до внутриматочного вмешательства и после выскабливания стенок полости матки**

Показатель	Срок гестации, нед		
	5—6 (n=11)	7—8 (n=8)	9—10 (n=6)
До вмешательства			
ХС, ммоль/л	4,40 [4,32; 5,23]	4,90 [4,41; 5,32]	5,30 [5,01; 5,34]
ЛПНП, ммоль/л	2,40 [2,21; 3,12]	2,20 [1,63; 3,22]	2,50 [2,03; 2,82]
ЛПВП, ммоль/л	1,30 [1,23; 1,52]	1,40 [1,21; 1,54]	1,50 [1,42; 1,81]
ТГ, ммоль/л	0,80 [0,72; 1,33]	0,90 [0,61; 1,22]	0,90 [0,83; 1,11]
После вмешательства			
ХС, ммоль/л	4,20 [4,12; 5,43]	4,40 [4,12; 4,91]	4,90 [4,84; 5,23]
ЛПНП, ммоль/л	2,10 [1,31; 2,34]	2,10 [1,52; 3,04]	2,80 [1,82; 3,01]
ЛПВП, ммоль/л	1,20 [0,93; 1,81]	1,20 [1,14; 1,43]	1,40 [1,32; 1,41]
ТГ, ммоль/л	0,60 [0,43; 1,22]	0,70 [0,51; 1,01]	0,80 [0,73; 0,82]

Таблица 3

**Концентрация ХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ в сыворотке крови у женщин во II триместре беременности до и после прерывания гестации (n=6)**

Показатель	При поступлении	После операции	p
ХС, ммоль/л	6,10 [5,34; 6,63]	5,40 [4,59; 6,07]	0,003
ЛПНП, ммоль/л	3,30 [2,69; 4,02]	2,90 [2,33; 3,92]	0,003
ЛПВП, ммоль/л	1,70 [1,57; 1,96]	1,60 [1,39; 1,75]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,40 [1,36; 1,54]	1,40 [1,12; 2,53]	>0,05

### Изменение показателей ХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ в сыворотке крови у беременных в I и II триместрах беременности

Триместр	n	ХС, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
I	25	4,90 [4,28; 5,20]	2,30 [1,78; 2,84]	1,90 [1,54; 2,46]	1,00 [0,82; 1,19]
II	6	6,10 [5,34; 6,63]*	3,30 [2,69; 4,02]*	1,70 [1,57; 1,96]*	1,50 [1,36; 1,54]*

\*Достоверность показателей во II триместре беременности по сравнению с таковыми в I триместре ( $p < 0,05$ ).

настолько велико, что флуктуации их уровней, возникавшие при прекращении развития беременности, существенно не влияли на величину изучаемых показателей, то есть все особенности развития беременности нивелировались избытком предшественника гормонов. Это означает, что дополнительное назначение препаратов прогестерона во время беременности для ее поддержания без доказанного нарушения гормонального баланса нуждается в дополнительном обосновании.

Во-вторых, существующие схемы образования прогестерона и других половых гормонов [5], вероятно, недостаточно детально отражают суть процесса метаболизма самих гормонов. Возможно, существуют альтернативные пути превращения ХС или другой субстанции в половые гормоны, поддерживающие сохранение беременности. В этом случае также недостаточно обоснованно назначение в I триместре гормональной поддержки для сохранения беременности.

Во II триместре беременности все исследованные показатели существенно увеличились по сравнению с I триместром, что подчеркивает их роль в развитии гестации.

Прерывание беременности во II триместре, связанное с патологией плода, а не с течением гестации, сопровождалось изменением уровней ХС и ЛПНП. Это означает, что обмен ХС имеет большое значение для сохранения беременности, а также то, что его резерв ко II триместру явно недостаточен для нивелирования сбоя в гормональной регуляции при прекращении ее развития.

Таким образом, полученные результаты показали, что особенности обмена ХС имеют значение для вынашивания беременности во II триместре. К этому периоду его уровень в крови существенно повышается по сравнению с I триместром. Искусственное прерывание гестации в этом сроке вызывает уменьшение содержания ХС и ЛПНП в сыворотке крови.

В I триместре гестации прекращение развития беременности не оказывает влияния на

показатели обмена ХС, что, вероятно, связано с его физиологическим избытком. Поскольку данное соединение является предшественником половых гормонов, в том числе прогестерона, то поддержание беременности путем назначения гормональных препаратов в I триместре нуждается в дополнительном обосновании в связи с тем, что исходного материала для их эндогенного синтеза достаточно.

Во II триместре при угрозе прерывания беременности целесообразна коррекция обмена ХС по причине возможного истощения его запаса в организме женщины.

#### Контактная информация:

Воскресенский Сергей Львович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

Сл. тел. +375 17 267-35-44

#### Участие авторов:

Концепция дизайна исследования: В. Л. Т.

Сбор и обработка материала: В. Л. Т.

Статистическая обработка материала: В. Л. Т.

Написание текста: В. Л. Т.

Редактирование текста: С. Л. В.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Titov V. N. Функциональная роль холестерина: различие пулов холестерина в клетке и отдельных классах липопротеинов крови (обзор литературы). *Клин. лаб. диагностика*. 2000; 3: 3—10. [Titov V. N. Cholesterol functional role: differences of the cholesterol pools in the cell and separate blood lipoprotein classes (literature review). *Klin. lab. diagn.* 2000; (3): 3—10. (in Russian)]
2. Payne A. H., Hales D. B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr. Rev.* 2004; 25(6): 947—70.
3. Piech P., Adamowicz R. The lipid profile of women in prolonged pregnancy. *Intl. J. Gynecol. Obstet.* 2011; 70(4): 122—3.
4. Балдин К. В., Рукосуев А. В. *Общая теория статистики. Учебное пособие.* Москва: ИТК Дашков и К; 2015. 312 с. [Baldin K. V., Rukosuev A. V. *General theory of statistics: Teaching guide.* Moscow: ITK Dashkov i K; 2015. 312 s.]
5. Husain F., Mymensingh M., Lipid profile changes in second trimester of pregnancy. *Ed. J.* 2008; 17(1): 17—21.

Поступила 21.02.2019

Принята к печати 12.03.2019.





<sup>1</sup>Е. В. ЗАСИМ, <sup>2</sup>В. В. СТРОГИЙ

## СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ ТАХИКАРДИИ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТРУКТУРА

<sup>1</sup>РНПЦ детской хирургии, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Проанализирована частота развития суправентрикулярных тахикардий у детей Республики Беларусь, определены структура и особенности нарушений ритма. Проведено углубленное изучение свойств проводящей системы сердца путем выполнения чреспищеводного электрофизиологического исследования у 203 детей (пациенты в возрасте до 18 лет). Отмечено более редкое выявление суправентрикулярных тахикардий у детей в неонатальном периоде, на первом году жизни и максимальное выявление в возрасте 17 лет, сравнительно редкое (11,8%) обнаружение сопутствующей патологии у детей с суправентрикулярной тахикардией.

**Ключевые слова:** суправентрикулярная тахикардия, дети, электрофизиологическое исследование, заболеваемость.

The study objective was to establish the supraventricular tachycardia frequency in children of the Republic of Belarus, to determine the structure and characteristics of those rhythm disturbances. An in-depth study of the properties of the heart conduction system was carried out in the course of the esophageal electrophysiological study included 203 children (younger 18 years). Supraventricular tachycardia was determined to be detected in children rarer in the neonatal period, during the first year of life being identified maximally often at the age of 17 years, concomitant pathologies found in children with supraventricular tachycardia comparatively rarely (11.8%).

**Key words:** supraventricular tachycardia, children, electrophysiological study, morbidity.

HEALTHCARE. 2019; 5: 9—15.

SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA IN BELARUS CHILDREN: OCCURRENCE, STRUCTURE

E. V. Zasim, V. V. Strogy

Среди современных направлений развития кардиологии детского возраста особое внимание уделяется проблеме нарушений ритма сердца, их диагностике и лечению с учетом патофизиологических механизмов [1—3]. Современные интервенционные методы диагностики и лечения позволяют своевременно и эффективно устранить данную проблему [4, 5]. Наиболее часто их применяют у детей с суправентрикулярными (наджелудочковыми) тахикардиями (СВТ), составляющими порядка 95% от всех тахикардий, выявляемых в детском возрасте [6, 7]. Особенно важными являются диагностика и лечение таких нарушений ритма у детей раннего возраста и новорожденных, которые имеют более тяжелое течение, сопровождаются признаками сердечной недостаточности, синкопальными состояниями и с которыми связан риск внезапной сердечной смерти [8]. Вышеуказанные особенности изучения СВТ у детей подчеркивают актуальность данного исследования, которое впервые было проведено в республике с учетом мировых результатов и при-

менением современных интервенционных методов исследования.

Суправентрикулярная тахикардия — это тахикардия, в механизмах возникновения и/или самоподдержания которой участвуют структуры сердца, расположенные выше бифуркации пучка Гиса: клетки синусового узла, миокард предсердий, мышечные муфты легочных/полых вен и клетки атриовентрикулярного соединения. С учетом возрастной максимальной границы ЧСС ребенка за СВТ принимают 3 и более сокращения сердца с частотой, превышающей верхнюю границу возрастной нормы, у детей и более 100 уд/мин у взрослых [9, 10]. Иногда диагноз пароксизмальной тахикардии ставят при ЧСС, превышающей более чем в 2 раза возрастную норму. По характеру течения СВТ делятся на пароксизмальные и хронические, которые, в свою очередь, делятся на постоянные (непрерывные) и постоянно-возвратные (непрерывно-рецидивирующие) с учетом суточной длительности тахикардии.

Целью данной работы было установить частоту встречаемости СВТ у детей Республики Беларусь, определить структуру и особенности данных нарушений ритма.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости СВТ у детей республики на основании обращаемости за консультативно-диагностической помощью в РНПЦ детской хирургии, а также возрастную и половую структуру, распространенность в отдельных областях республики, установить сопутствующую патологию.

2. На основании использования современных интервенционных диагностических методов оценить структуру СВТ с учетом патофизиологического механизма.

3. Проанализировать полученные статистические данные и сравнить их с результатами подобных зарубежных исследований для совершенствования системы оказания консультативно-диагностической помощи детям республики, имеющим СВТ.

### Материал и методы

Исследование проведено в 2 этапа. На 1-м этапе изучена заболеваемость СВТ по обращаемости за консультативно-диагностической помощью к аритмологам-педиатрам в консультативно-поликлиническое отделение (кардиохирургическое) РНПЦ детской хирургии за 5-летний период (2013—2017). Пациенты поступали по направлениям из медицинских учреждений всех областей республики и Минска, а также по направлениям военкоматов, спортивных диспансеров. Некоторые из них (9 детей) ранее проходили обследование и лечение за рубежом. Диагноз СВТ устанавливали на основании клинико-anamnestических данных и прежде всего документально зарегистрированного нарушения ритма. При необходимости всем обратившимся выполняли ультразвуковое исследова-

ние сердца, проводили повторное ЭКГ, холтеровское мониторирование. Всего на данном этапе обследовали 1124 детей в возрасте  $10,6 \pm 0,2$  года, имевших различные формы СВТ.

На 2-м этапе изучали свойства проводящей системы сердца путем выполнения чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЭФИ) в условиях стационара (РНПЦ «Кардиологии» и РНПЦ детской хирургии). Его проводили 203 детям для уточнения природы и механизмов СВТ, а также для подтверждения самого факта наличия тахиаритмии. При этом учитывали известные в практике показания и противопоказания для выполнения данной диагностической процедуры в детском возрасте [6, 10, 11].

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA версии 6.1 (разработчик — StatSoft). Во всех расчетах различия считали значимыми, достоверными при  $p < 0,05$ . Первоначально выполняли анализ соответствия полученных результатов нормальности распределения, а в дальнейшем применяли параметрические и непараметрические методы статистической обработки данных.

### Результаты и обсуждение

За указанный 5-летний период за консультативно-диагностической помощью обратились 1124 ребенка (пациенты в возрасте до 18 лет) с СВТ, из них первично обратившихся — 728 (64,8%) человек, повторно обратившихся — 396 (35,2%). Среди обратившихся преобладали лица мужского пола (60,8%). Анализ динамики общей и первичной заболеваемости СВТ за 5 лет показал отсутствие достоверных различий по годам (таблица).

Таким образом, изучение медицинской документации позволило установить уровень общей заболеваемости СВТ детей по данным обращаемости, которая за 5-летний период

### Заболеваемость наджелудочковыми тахикардиями детского населения Республики Беларусь (по данным обращаемости в РНПЦ детской хирургии)

Год	Количество обратившихся (первично/повторно)	Численность детского населения в республике	Заболеваемость СВТ, на 100 000 детского населения	
			первичная	общая
2013	160/63	1 741 768	9,19	12,80
2014	128/89	1 789 677	7,15	12,13
2015	146/84	1 824 064	8,00	12,61
2016	152/74	1 855 224	8,19	12,18
2017	142/86	1 864 519	7,62	12,34

в среднем составила  $12,40 \pm 0,37$  случая на 100 000 детского населения республики, при этом первичная заболеваемость составила  $8,00 \pm 0,30$  случая на 100 000 детей или 1 случай на 12 500 детей.

Определены возрастные особенности первичной заболеваемостью СВТ (рис. 1). Обращает на себя внимание неравномерность возрастной структуры заболеваемости. Отмечается несколько пиков увеличения регистрации первичных случаев СВТ: на первом и втором году жизни — 104 (14,3%) случая; в возрасте 7—9 лет — 78 (13,9%) случаев; после 15 лет — 211 (29%), в 17-летнем возрасте — 94 (12,9%) случая.

Частота заболеваемости СВТ по областям Республики Беларусь представлена на рис. 2.

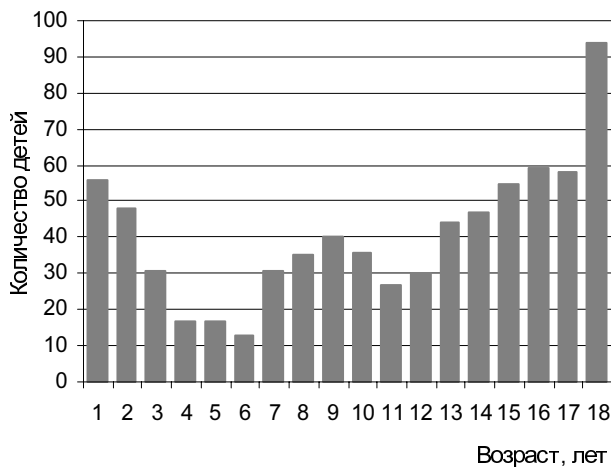


Рис. 1. Возрастная структура первичной заболеваемости наджелудочковыми тахикардиями у детей Республики Беларусь (по данным обращаемости)

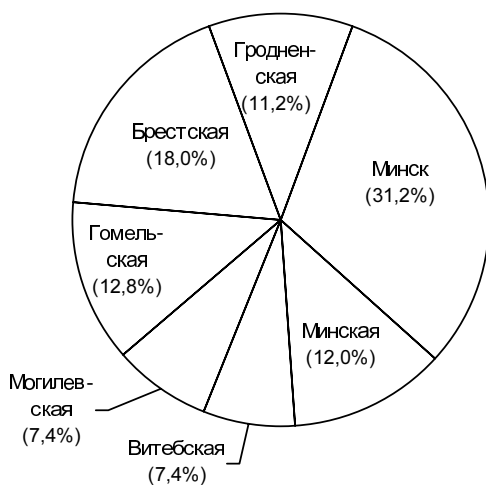


Рис. 2. Распространенность первичной заболеваемости наджелудочковыми тахикардиями в г. Минске и областях Республики Беларусь

Наибольшая первичная заболеваемость СВТ по обращаемости отмечена в Минске ( $p < 0,05$ ) по сравнению со всеми областями республики. Из областей лидирует Брестская, где удельный вес первичной заболеваемости СВТ, по сравнению с остальными областями, составляет 18,0%. Наименьший уровень заболеваемости отмечен в Витебской и Могилевской областях.

В связи с отсутствием в педиатрии общепризнанной классификации СВТ для изучения структуры тахиаритмий использовали коды МКБ-10 и выделили соответственно:

I45.6 — синдром преждевременного возбуждения (WPW);

I47.1 — наджелудочковые тахикардии (пароксизмальная тахикардия: предсердная, предсердно-желудочковая, исходящая из соединения, узловая);

I48 — фибрилляция и трепетание предсердий;

I49.1 — преждевременная деполяризация предсердий;

I49.2 — преждевременная деполяризация, исходящая из соединения.

Полученные результаты структуры аритмий, выявленных у обратившихся детей, представлены на рис. 3. Наиболее часто за консультативно-диагностической помощью обращались дети с синдромом WPW, почти в 2 раза реже ( $p < 0,05$ ) — дети с пароксизмальной тахикардией и в отдельных случаях диагностировали трепетание/фибрилляцию предсердий (11 человек) и преждевременную деполяризацию предсердий (3 человека). Следует отметить, что только у 11,8% обследованных детей

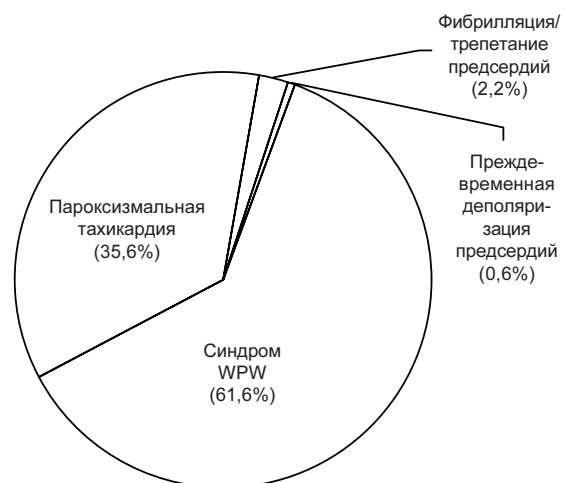


Рис. 3. Структура наджелудочковых тахикардий у детей с учетом кодов МКБ-10

выявлена различная сопутствующая кардиальная патология. Наиболее часто регистрировали врожденные пороки сердца (37 детей), проявления кардита (15 детей) и кардиомиопатии (как гипертрофическая, так и дилатационная — у 6 детей). Из врожденных пороков сердца наиболее часто встречался дефект межпредсердной перегородки (11 детей) и аномалия Эбштейна (10 детей). В подавляющем большинстве случаев (88,2%) СВТ не имела признаков органического поражения сердца.

С целью уточнения патофизиологического характера тахикардии, поиска ее источника ритма по показаниям пациентам на 2-м этапе в условиях стационара выполнено чреспищеводное ЭФИ проводящей системы сердца.

Поскольку не существует общепринятых классификаций СВТ как у взрослых, так и у детей [9, 12, 13], нами выделены следующие клинико-патофизиологические варианты: атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (АВРТ), атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ), фокусная предсердная тахикардия и фибрилляция/трепетание предсердий.

Наиболее часто у пациентов регистрировали АВРТ (рис. 4), обусловленную функционированием, кроме основного (через атриовентрикулярный узел), дополнительных проводящих путей и сопровождающуюся появлением синдрома WPW. В настоящее время известно около 6 групп таких дополнительных путей [14]. Детям с синдромом предвозбуждения было свойственно наличие ортодромной (94,2%) тахикардии, обусловленной циркуляцией импуль-

са между предсердиями и желудочками, антероградно по атриовентрикулярному узлу и ретроградно по пучку Кента.

Значительно реже встречалась антидромная (5,8%) пароксизмальная тахикардия, причиной которой является противоположное вышеописанному движение импульса, то есть импульс проводится из предсердий в желудочки по дополнительным путям, а обратно — по атриовентрикулярному узлу. У 3 детей методом ЭФИ выявили особые дополнительные проводящие пути с «электрофизиологией волокон Махайма» (замедление проведения при определенных условиях, локализация в переднебоковой стенке, латентный и однонаправленный характер предвозбуждения желудочков).

Второй по частоте у детей с СВТ была узловая форма атриовентрикулярной реципрокной тахикардии, при которой происходит циркуляция импульса внутри АВ-узла и прилегающего к нему миокарда предсердий. При этом варианте СВТ происходит раздвоение (или диссоциация) АВ-узла, в результате возникают два независимых пути проведения импульса. Один из них отличается более быстрым (fast), а другой — более медленным (slow) проведением. При антероградном проведении импульса по медленному пути, а при ретроградном — по быстрому пути отмечается типичная форма АВУРТ (slow-fast), которая выявлена у 95,0% детей данной группы. Атипичная форма АВУРТ, обусловленная антероградным узловым проведением импульса по быстрому пути, а ретроградным — по медленному пути (fast-slow), отмечалась у 5,0% детей.

Предсердные тахикардии зарегистрированы у 10,8% детей с СВТ. Наиболее часто (8,4%) выявляли фокусную (очаговую) тахикардию из правого предсердия, при этом непрерывно рецидивирующее течение заболевания было выявлено у 12 детей, хроническое — у 5 человек. Многофокусная тахикардия не обнаружена.

Для детского возраста такие тахикардии, как трепетание/фибрилляция предсердий, не характерны. Они выявлены у 5 (2,4%) пациентов на фоне врожденного порока сердца и проявлений сердечной недостаточности, кардита. В 3 случаях это были дети первого года жизни.

Полученные результаты частоты выявления и структуры СВТ сравнивали с данными исследований, проведенных зарубежными учеными [1—3, 6, 8, 10]. Следует отметить, что точные

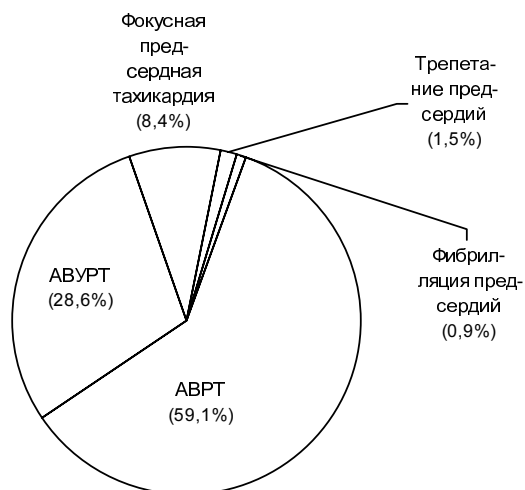


Рис. 4. Структура клинико-патофизиологических вариантов наджелудочковых тахикардий с учетом данных ЭФИ



эпидемиологические сведения о распространении таких аритмий у детей отсутствуют или имеются большие колебания полученных значений в различных исследованиях, что обусловлено, как указывалось выше, отсутствием единой электрофизиологической классификации СВТ у детей, четких алгоритмов их диагностики, асимптомностью, а нередко и самоизлечением в результате созревания проводящих путей. От 30 до 90% тахикардий, выявляемых в период новорожденности, спонтанно исчезают к 1,5 годам [1, 2].

Полученные нами значения не противоречат данным мировой статистики по СВТ. По результатам исследований различных авторов, распространенность СВТ у детей варьирует от 1 случая на 25 000 до 1 случая на 250 детей [3, 8]. Однако возрастная структура СВТ у детей в Республике Беларусь не однородна. В научной литературе указывают на бимодальное распределение частоты выявления СВТ: до 50% на первом году жизни и второй пик до 35% в возрасте 8—12 лет [15]. В проведенном исследовании мы обнаружили 3 возрастных пика. Максимальная частота выявления отмечена в возрасте 17 лет, что обусловлено организационными причинами (военкомат, спорт), первых два пика мы, так же как и зарубежные коллеги, выявили в возрасте 0—1 и 7—10 лет, но удельный вес был соответственно меньшим (14,3 и 13,9%). Такие возрастные особенности были обусловлены созреванием проводящей системы у детей на первом году жизни и скачком роста в препубертатном периоде.

Частота выявления СВТ по областям республики и Минску была очень неоднородна, что обусловлено численностью детского населения. Так, наибольшая частота выявления СВТ и наибольшая численность детского населения отмечены в столице (31,2% и 354 162 детей), Брестской (18% и 318 324 ребенка) и Гомельской (12,8% и 309 470 детей) областях.

Чаще всего причиной СВТ в детском возрасте в отличие от взрослых является АВРТ с участием дополнительных проводящих путей, которая фактически обусловлена проявлением синдрома WPW [3, 9, 11]. Функционирование таких путей является следствием нарушения внутриутробного развития фиброзных колец атриоventрикулярных клапанов сердца (одного или обоих), в результате чего сохраняется одно или несколько эмбриональных мышечных соедине-

ний между предсердным и желудочковым миокардом (пучок Кента, волокна Махайма, атрио- и нодофасцикулярные тракты), которые могут располагаться в любом месте вокруг правого или левого АВ-отверстия за исключением области аортально-митрального треугольника.

В литературе описаны следующие причины АВРТ: наследственная предрасположенность (выявляется у 3,4% близких родственников), наличие врожденных пороков сердца, гипертрофической кардиомиопатии и скелетной миопатии. При этом у большинства пациентов (в нашем исследовании у 88,2% детей с АВРТ) с дополнительными проводящими путями патология сердца и мышечной системы не выявляется. По данным различных авторов, АВРТ часто отмечается у детей раннего возраста (до 80%) и несколько реже у детей старшего возраста — 60—70% от всех СВТ [1, 3]. В нашем исследовании возрастных различий не обнаружено, что, вероятно, обусловлено трудностями диагностики в раннем возрасте, а в общей структуре СВТ АВРТ составила 59,1%. По сравнению с детьми с АВУРТ у 11,8% обследованных детей с АВРТ ( $p < 0,05$ ) выявлены различные врожденные пороки сердца (преимущественно дефект межпредсердной перегородки и аномалия Эбштейна), проявления кардита и кардиомиопатии.

Второй по частоте встречаемости у детей с СВТ выступает АВ-узловая реципрокная тахикардия, которая в нашем исследовании составила 28,6%. По данным литературы, наибольшая частота встречаемости (до 30%) отмечается в подростковом возрасте и максимальная (до 50%) — у взрослых [4, 6]. В нашем исследовании она встречалась лишь у 4 детей в возрасте до 1 года.

Третьей по частоте встречаемости была фокусная предсердная тахикардия, выявленная среди 8,4% детей с СВТ. Наиболее часто она отмечалась на фоне органической кардиальной патологии у детей раннего возраста, достигая 15—25% в структуре СВТ, а у детей старшего возраста встречалась значительно реже — до 6% [9]. Т. К. Кручина и Д. Ф. Егоров при обследовании методом ЭФИ 525 детей с СВТ выявили данную форму тахикардии у 9,7% [10].

К наиболее редким нарушениям ритма у детей относят трепетание/фибрилляцию предсердий. У взрослых фибрилляция предсердий



является наиболее распространенной формой тахикардии и встречается в 2% случаев, достигая 9% у лиц старше 80 лет [4, 11]. Трепетание предсердий обусловлено циркулирующей волной возбуждения по топографически обширному контуру: вокруг крупных анатомических структур в одном из предсердий, обычно вокруг кольца трикуспидального клапана. Триггером фибрилляции предсердий (или мерцательной аритмии) является патологическая электрическая активность обычно в устьях легочных вен на фоне структурно и функционально измененного миокарда предсердий, при котором возникает разноскоростное проведение импульсов в разных направлениях, приводящее к циркуляции множественных волн re-entry по случайному пути. В вышеуказанном исследовании авторы выявили такие нарушения ритма, как трепетание предсердий в 1,7% и фибрилляцию предсердий в 2,1% случаев СВТ. Такие тахикардии обнаружены нами у 1,5 и 0,9% детей.

Таким образом, результаты исследования СВТ в детском возрасте позволили установить частоту выявления, структуру с учетом клинко-патологической составляющей, некоторые особенности тахикардии с учетом пола, возраста, места проживания, наличия сопутствующей кардиальной патологии. В целом для детского населения Республики Беларусь характерна схожая распространенность СВТ по сравнению с зарубежными данными, но при этом имеются свои особенности: более редкое выявление СВТ у детей в неонатальном периоде, на первом году жизни и максимальное выявление в возрасте 17 лет, что указывает на необходимость более ранней диагностики и учета таких больных в специализированном учреждении для последующего лечения. Сравнительно редкое выявление (11,8%) сопутствующей патологии у детей с СВТ подчеркивает необходимость более детального сбора кардиологического анамнеза, проведения клинко-лабораторного обследования на предыдущих этапах оказания медицинской помощи.

### Выводы

1. В Республике Беларусь распространенность суправентрикулярной тахикардии у пациентов в возрасте до 18 лет по данным обращаемости в консультативно-поликлиническое от-

деление (кардиохирургическое) РНПЦ детской хирургии за 5-летний период (2013—2017) составила  $12,4 \pm 0,37$  случая на 100 000 детского населения республики, при этом первичная заболеваемость составила  $8,00 \pm 0,30$  случая на 100 000 детей или 1 случай на 12 500 детей.

2. Выявлены три пика обращаемости за консультативно-диагностической помощью по поводу СВТ: на первом и втором году жизни, в возрасте 7—9 лет и среди подростков в возрасте 17 лет. Результаты проведенного анализа отличаются от данных, полученных зарубежными учеными, и указывают на необходимость более ранней диагностики тахикардий. Наименьший уровень заболеваемости СВТ выявлен у детей Витебской и Могилевской областей республики (по 7,4%), что, возможно, связано с организационными моментами: количество детей, направляемых на консультацию из этих областей, по статистике наименьшее. Сравнительно редкая диагностика сопутствующей кардиальной патологии (11,8%) указывает на необходимость более тщательного поиска причины аритмии на предыдущих этапах.

3. Клинико-патологическая структура суправентрикулярной тахикардии (по данным ЭФИ сердца) у детей республики не отличается от данных зарубежных коллег. В отличие от взрослых лидирующим видом СВТ является атривентрикулярная реципрокная тахикардия, обусловленная наличием дополнительных проводящих путей, ее ортодромный вариант (59,1%). Узловая форма атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (ее типичная форма) определяется в 28,6% случаев, в то же время среди взрослых она является наиболее распространенной. Фокусная предсердная тахикардия, трепетание/фибрилляция предсердий выявлены у 10,8% детей с наджелудочковыми тахикардиями.

*Выражаем признательность кардиохирургам, врачам-кардиологам кардиологических отделений № 1 и 2 РНПЦ «Кардиология», а также ведущему научному сотруднику лаборатории нарушений сердечного ритма РНПЦ «Кардиология» кандидату медицинских наук, доценту Д. Б. Гончаруку, врачам А. Г. Власову и О. Н. Коваленко за помощь в диагностике и лечении пациентов педиатрического профиля, вошедших в данное исследование.*

**Контактная информация:**

Засим Елена Владимировна — зав. консультативно-поликлиническим отделением (кардиохирургическое).  
Республиканский научно-практический центр детской хирургии.  
Пр-т Независимости, 64, 220013, г. Минск.  
Сл. тел.: +375 17 290-21-08.

**Участие авторов:**

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Крутова А. В. Особенности течения и прогноз нарушений сердечного ритма и проводимости у новорожденных и детей первого года жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2016. 20 с. [Krutova A. V. Features of the heart rhythm and conductivity violations and their forecast at newborns and children of the first year of life: avtoref. dis. ... kand. med.nauk. Moscow; 2016. 20 s. (in Russian)]
2. Школьников М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. Москва; 1999. 230 с. [Shkolnikova M. A. Dangerous arrhythmias at children. Moscow; 1999. 230 s. (in Russian)]
3. Bronzetti G., Mariucci E., Cervi E., et al. Supraventricular tachycardia in children. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2013; 14(9): 597—612.
4. Мрочек А. Г., ред. Клинический протокол диагностики и лечения тахикардии и нарушений проводимости. Минск: Профессиональные издания; 2017. 93 с. [Mrochek A. G., ed. Clinical protocol of diagnostics and treatment of tachycardia and violations of conductivity. Minsk: Professional editions; 2017. 93 s. (in Russian)]
5. Шубик Ю. В. Неинвазивное электрофизиологическое исследование при аномалиях проводящей системы сердца (атлас). Санкт-Петербург: ИНКАРТ; 1999. 84 с. [Shubik Yu. V. A noninvasive electrophysiological research at anomalies of the heart conducting system (atlas). Sankt-Peterburg: INKART; 1999. 84 s. (in Russian)]
6. Chu P. Y., Hill K. D., Clark R. H., et al. Treatment of supraventricular tachycardia in infants: analysis of a large multicenter database. *Early Hum. Dev.* 2015; 91(6): 345—50.
7. Tripathi A., Black G. B., Park Y. M., Jerrell J. M. Factors associated with the occurrence and treatment of supraventricular tachycardia in a pediatric congenital heart disease cohort. *Pediatr. Cardiol.* 2014; 35(2): 368—73.
8. Васичкина Е. С. Совершенствование подходов к диагностике и лечению жизнеопасных нарушений ритма и проводимости сердца у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016. 36 с. [Vasichkina E. S. Improvement of approaches to diagnostics and treatment of life-threatening violations of a rhythm and conductivity of heart at children: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2016. 36 s. (in Russian)]
9. Голицын С. П., Панченко Е. П., Майков Е. Б. и др. Наджелудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика осложнений. Практическое руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2018. 112 с. [Golitsyn S. P., Panchenko E. P., Maykov E. B. i dr. Supraventricular violations of the heart rhythm: diagnostics, treatment, prevention of complications: Practical guidance for doctors. Moscow: LLC Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Publishing House; 2018. 112 s. (in Russian)]
10. Кручина Т. К., Егоров Д. Ф. Суправентрикулярные тахикардии у детей: клиника, диагностика, методы лечения. Санкт-Петербург: Человек; 2011. 356 с. [Kruchina T. K., Egorov D. F. Supraventricular tachycardia in children: clinical, diagnostics, treatment methods. Sankt-Peterburg: Person; 2011. 356 s. (in Russian)]
11. Page R. L., Joglar J. A., Caldwell M. A., et al. Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology. *Circulation.* 2016; 67(5): 506—74.
12. Sommer P., Piorkowski C., Gaspar T., et al. MediGuide in supraventricular tachycardia: initial experience from a multicentre registry. *Europace.* 2013; 15(9): 1292—7.
13. Tanner H. Paroxysmal supraventricular tachycardia-mechanisms, diagnostic, and treatment. *Ther. Umsch.* 2014; 71(2): 99—104.
14. Obel O. A., Camm A. J. Accessory pathway reciprocating tachycardia. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 13—24.
15. Calabro M. P., Cerrito M., Luzzza F., Oreto G. Supraventricular tachycardia in infants: epidemiology and clinical management. *Curr. Pharmaceut. Design.* 2008; 14(8): 723—8.

Поступила 26.09.2018.

Принята к печати 06.12.2018.



Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ

## ПРЕЭКЛАМПСИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

На основании данных литературы и собственного многолетнего опыта работы акушером-гинекологом автор провел анализ таких осложнений беременности, как преэклампсия и эклампсия, часто угрожающих здоровью матери и ребенка. Обсуждаются вопросы существующей терминологии и классификации гестоза. Обращается внимание на необходимость упорядочения клинической классификации гипертензивных расстройств при беременности. Определена роль артериальной гипертензии в возникновении преэклампсии и других тяжелых осложнений со стороны различных органов и систем организма женщины. Понимание существующих спорных вопросов будет способствовать разработке оптимальных условий для повышения качества оказания акушерской помощи при данной патологии.

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, эклампсия, патогенез, клиника, артериальная гипертензия, терминология, классификация, осложнение, симптомы, протеинурия, отеки, магний.

*This report is dictated by the need to streamline the clinical classification of hypertensive disorders during pregnancy. Lack of its stability creates additional difficulties for the timely diagnosis and treatment of this very serious and often occurring complication of pregnancy. Basing on the literature data and many years of author's own experience as an obstetrician-gynecologist such complications of pregnancy as preeclampsia (PE) and eclampsia threatening the mother's and the child's health are analyzed. Possibilities for a better perception of the existing terminology and classification of gestosis are indicated. Special attention is paid to improving the hypertensive disorders classification in pregnancy. The hypertension role in the PE and other severe complications occurrence in other organs and systems of the female body are specified. A more adequate understanding of the existing controversial issues will contribute to the development of optimal conditions for improving the obstetric care quality in this pathology.*

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, eclampsia, pathogenesis, clinic, hypertension, terminology, classification, complication, symptoms, proteinuria, edema, magnesium.

HEALTHCARE. 2019; 5: 16—28.

PREECLAMPSIA AS COMPLICATION OF HYPERTENSION IN PREGNANCY

G. I. Gerasimovich

Беременность — это генетически обусловленный физиологический процесс развития плода из яйцеклетки в организме женщины, заканчивающийся рождением ребенка. Все органы и системы женского организма направлены на сохранение, обеспечение жизнедеятельности и развитие эмбриона и плода для продолжения потомства. Однако нормальное физиологическое течение беременности может сопровождаться возникновением различных осложнений, связанных с беременностью или зависящих от нее. Патологическое течение беременности чаще возникает во второй ее половине, когда с ростом плода значительно увеличивается нагрузка на функционирование органов и систем беременной женщины. Одним из таких осложнений является гестоз, сущность которого состоит в нарушении механизмов физиологической адаптации к беременности с появлением генерализованной артериальной гипертензии (АГ), приводящей к расстройству функций многих органов и систем женского организма. Термин «гестоз» (лат. *gesto* — «быть беременной») носит общий характер, касающийся различных отклонений и осложнений, возникающих только во время беременности в любые ее сроки. К ним можно отнести такие понятия, как рвота, анемия, сахарный диабет и пиелонефрит беременных, пузырный занос, преэклампсия (ПЭ), эклампсия и ряд других осложнений, связанных с беременностью. Под термином «гестоз» акушеры-гинекологи выделили группу симптомов, возникающих только во второй половине беременности, среди которых наиболее часто встречались гипертензия, протеинурия и отеки. Этот симптомокомплекс, описанный в 1913 г. немецким акушером W. Zangemeister, вошел в историю как классическая триада симптомов гестоза.

Вопрос об определении термина «синдром АГ», сопровождающейся протеинурией и отеками, возникающий у женщин во второй половине беременности, находится в стадии дискуссии. В течение многих лет в нашей стране были приняты термины «поздний токсикоз беременных», «нефропатия беременных», а за рубежом — «токсемия беременных». В 1972 г. комитет по терминологии Американской ассоциации акушеров-гинекологов ввел обозначение данной патологии — «преэклампсия» и «эклампсия». В диагноз ПЭ включались все клинические проявления гестоза, предшествующие эклампсии. В европейских странах пользуются терминами «гипертензия, индуцированная беременностью», «гипертензия беременных», «EPH-gestosis» (Edema — отек, Proteinuria — протеинурия, Hypertension — гипертензия), в нашей стране — «ОПГ-гестоз». На Всероссийском пленуме межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии РАМН с участием белорусских представителей (1996) была принята терминология «гестоз» и классификация, в которой выделены водянка беременных, нефропатия легкой, средней и тяжелой степени, ПЭ и эклампсия. В нашей стране ПЭ рассматривалась как самая тяжелая форма гестоза, предвестник эклампсии, и это сыграло большую положительную роль в определении тактики ведения беременности и родов, позволившей снизить перинатальную и материнскую смертность от данного осложнения беременности.

Во многих классификациях синдром АГ, сопровождающийся протеинурией и отеками, сохраняется под названием «преэклампсия» как состояние, предшествующее эклампсии. Но эклампсия может произойти и при легкой степени ПЭ, и без ее клинического проявления — так называемая бессимптомная эклампсия, наблюдаемая в 30% случаев [1]. Термин не совсем удачный, так как ПЭ наблюдается во второй половине беременности только при наличии АГ. При этом АГ рассматривается как мультифакторный патологический процесс с возможным нарушением кровообращения во всех органах и системах организма беременных. Наличие АГ может привести к множеству тяжелых состояний у беременных, таких как отслойка нормально расположенной плаценты, нарушение мозгового кровообращения, жировая дистрофия печени, ДВС-синдром и др. Осложнениями АГ также могут быть плацентарная

недостаточность, преждевременные роды, синдром задержки роста плода, гипоксия и гибель плода. Следовательно, ПЭ следует считать как осложнение АГ беременных, характеризующееся нарушением функции почек. Поскольку осложнения могут возникать и в других органах и системах организма женщины, к данной патологии больше подходит термин «предболезнь», «интрагестоз» или другие варианты. Но дискуссия продолжается, и в настоящее время для замены термина «преэклампсия» нет достаточных оснований [2—4].

Пересматривается не только терминология, но и классификация осложнений, возникающих во второй половине беременности, в соответствии с МКБ-10. Классификация осложнений беременности, представленных в МКБ-10 блоком 010-016, класс XV, довольно сложная, что создает трудности для понимания тяжести возникшего осложнения и неудобство для использования в практической работе акушера-гинеколога. Все три степени тяжести нефропатии беременных, включая ПЭ, объединены в одно понятие «преэклампсия». Почти во всех блоках МКБ-10 фигурирует АГ беременных, она является доминирующим фактором в осложнении беременности, именуемым ПЭ. Термин «преэклампсия» становится правомочным лишь тогда, когда к АГ присоединяется протеинурия или отеки. По данным ВОЗ, ПЭ представляет собой синдром, относящийся к проявлениям гипертонической болезни беременных, или одно из осложнений АГ у них [5—9].

Отсутствие единой терминологии и классификации гестоза беременных неблагоприятно отражается на тактике ведения беременности, родов и лечения больных. Кроме того, нет возможности сравнивать результаты лечения беременных с таковыми, полученными в других странах. В настоящее время продолжается дискуссия по решению вопросов патогенеза, терминологии и классификации ПЭ. В Республике Беларусь, как и в других странах, сохраняется крайняя необходимость в разработке единой общепризнанной классификации позднего осложнения беременности [10—12]. На основании данных литературы и рекомендаций ВОЗ приводим усовершенствованную классификацию осложнений беременности, в основу которой легли гипертензивные нарушения с высоким риском возникновения перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. С нашей точки зрения, оптимальным



вариантом представляется следующая классификация, составленная на основе классификации, предложенной Американской ассоциацией акушеров-гинекологов (1990), и современной классификации ВОЗ согласно МКБ-10 [7, 13].

**Клиническая классификация гипертензивных расстройств во время беременности:**

**1. Хроническая артериальная гипертензия беременных.**

1.1. Хроническая артериальная гипертензия умеренная.

1.2. Хроническая артериальная гипертензия тяжелая.

**2. Артериальная гипертензия гестационная.**

2.1. Гестационная артериальная гипертензия умеренная.

2.2. Гестационная артериальная гипертензия тяжелая.

**3. Преэклампсия.**

3.1. Преэклампсия легкой степени.

3.2. Преэклампсия тяжелой степени.

**4. Осложнения со стороны других органов и систем у беременных.**

4.1. Эклампсия.

4.2. Острая почечная недостаточность.

4.3. Острый жировой холестатический гепатоз.

4.4. ДВС-синдром и др.

Во всех рубриках приведенной классификации в качестве основного критерия возникшей патологии указана АГ, но можно использовать и другие нарушения, развивающиеся у беременных, которые являются осложнением или разновидностью гипертонической болезни. В представленной классификации исключены некоторые понятия, фигурирующие в других классификациях. Например, «преэклампсия и эклампсия» как одно заболевание, «водянка беременных», «чистый» и «сочетанный гестоз», «атипичные формы гестоза», «гестоз, возникший на фоне хронической гипертонии беременных», «сочетание отека с протеинурией» как преэклампсия. В данной классификации также отсутствует термин «эклампсия», поскольку эта патология является самостоятельным заболеванием, возникающим как осложнение гипертензии у беременных с преимущественным поражением ЦНС. Приведенные положения в определенной степени согласуются с данными ВОЗ, по которым гипертензивные нарушения у беременных считаются основными среди наиболее распространенных и важнейших заболеваний и синдромов сердечно-сосудистой системы.

Симптомокомплекс ПЭ независимо от степени его выраженности может сочетаться с другими различными симптомами, свидетельствующими о вовлечении в патологический процесс других органов и систем организма женщины [14—16]. Например, при вовлечении в патологический процесс ЦНС появляются такие неврологические симптомы, как головная боль, нарушение зрения, повышенная возбудимость и др., определяющие высокий риск возникновения эклампсии. Печень как орган с развитой капиллярной системой всегда в большей или меньшей степени вовлекается в процесс тканевой гипоксии и нарушения микроциркуляции, степень которых зависит от тяжести ПЭ [17]. Например, прогрессирование заболевания ПЭ у беременных может быть причиной появления таких патологических клинических и лабораторных признаков, как повышение активности печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов, гемолиз, болезненность в правом подреберье при пальпации и др., которые указывают на печеночную недостаточность и/или развитие HELLP-синдрома (острый жировой холестатический гепатоз беременных) — состояния, требующего неотложной акушерской помощи. Однако у 20—25% пациенток с HELLP-синдромом признаки ПЭ могут отсутствовать [18]. Поэтому для оценки тяжести осложнения и его характеристики необходимо провести исследование дополнительных параметров заболевания (доплерометрия, определение количества тромбоцитов, содержания печеночных ферментов, креатинина, сатурация кислорода и др.).

Различные осложнения, возникающие на фоне тяжелой гипертензии, определяющие вовлечение в патологический процесс других органов и систем организма беременной при наличии или отсутствии ПЭ у беременных, следует рассматривать как состояние чрезвычайно высокого риска для здоровья и жизни женщины. Поэтому в приведенной классификации гипертонических расстройств во время беременности в рубрику № 4 вместо одной эклампсии введены и другие тяжелые осложнения, возникающие не только со стороны ЦНС, но и других органов и систем организма беременных, количество которых может быть увеличено. В таких случаях требуется срочное бережное родоразрешение независимо от срока беременности.



Артериальная гипертензия выявляется у 5—20% беременных, и все чаще ее диагностируют у женщин в активном репродуктивном возрасте. Очевидно, возникновение АГ у беременных связано с изменениями, происходящими в их организме для обеспечения жизнедеятельности плода. Все системы организма функционируют с повышенной нагрузкой, прежде всего это касается сердечно-сосудистой системы (ССС), функционирование которой обусловлено усилением обмена веществ, увеличением ОЦК, развитием маточно-плацентарного круга кровообращения, постепенным увеличением веса беременной женщины, повышением внутрибрюшного давления и другими факторами. Часто (25% случаев) такие женщины нуждаются в стационарном лечении. Увеличение нагрузок на ССС во время физиологической беременности имеет преимущественно транзиторный характер. Однако у беременных может появляться риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, ПЭ, задержки развития и антенатальной гибели плода. По мере прогрессирования АГ могут возникать цереброваскулярные изменения с нарушением мозгового кровообращения, острая почечная недостаточность, отслойка и разрыв сетчатки, отек легких, HELLP-синдром и другие виды полиорганной недостаточности, непосредственно угрожающие здоровью и жизни матери и ребенка. Высокий риск возможных осложнений для матери и плода определяет важность рассматриваемой проблемы [6, 3, 19—21].

Для оценки степени тяжести выраженности АГ у беременных используют классификацию (табл. 1), рекомендованную Европейским обществом кардиологов, которая согласуется с мнением экспертов исследовательской группы ВОЗ и принята большинством акушеров-гинекологов, в том числе и в Республике Беларусь [3, 22, 23]. АГ как патологическое состояние диагностируется у женщин при беременности по повышению уровня АД более 140/90 мм рт. ст.

при 2 и более последовательных измерениях с интервалом 4 ч и более. Рассматриваются две формы гипертонической болезни беременных — хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) и гестационная артериальная гипертензия (ГАГ). Степень тяжести АГ у беременных в приведенной классификации приемлема для характеристики любой формы АГ.

При необходимости уточнения тяжести АГ у беременных проводится суточное мониторирование АД. Уровень систолического АД (САД)  $\geq 160$  мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 110$  мм рт. ст. считается тяжелой АГ, что указывает на высокий риск развития осложнений. Приведенные в классификации величины АД согласуются с данными литературы и рекомендациями, основанными на согласованном мнении экспертов с категорией надежности «С» [3, 8, 26].

**ХАГ** характеризуется наличием повышенного АД до беременности, во время беременности и после родов и рассматривается как самостоятельное эссенциальное заболевание и как экстрагенитальная патология, на фоне которой возникает беременность. В первой половине беременности по степени тяжести ХАГ оценивается возможность пролонгирования беременности; во второй половине — определяется тактика ведения и лечения пациенток с АГ в зависимости от тяжести и формы гипертонической болезни. Степень тяжести ХАГ устанавливается по общепринятой классификации АГ у беременных женщин (см. табл. 1). Прогрессирование ХАГ во время беременности, особенно в ее второй половине, начинается рано и протекает более тяжело, чем ГАГ. Опасность ХАГ во время беременности определяется ее влиянием на кровеносную систему матери и плода. При тяжелой форме ХАГ могут возникать отслойка и разрыв сетчатки, нарушения кровоснабжения мозга, повышается риск отслойки нормально прикрепленной плаценты, массивных послеродовых кровотечений. Если к ХАГ присоединяется протеинурия (содержание белка в моче более 0,3 г/л), то заболевание расценивается как ПЭ. Нередко ПЭ на фоне ХАГ

Таблица 1

### Классификация АГ у беременных по уровню повышения АД

АГ	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
Нормальная	<140	<90
Умеренная	140—159	90—109
Тяжелая	$\geq 160$	$\geq 110$

у беременных возникает рано, имеет тяжелое течение и плохо поддается терапии. Вероятность возникновения ПЭ при ХАГ увеличивается до 70% [21, 24]. Беременные, страдающие ХАГ любого генеза, нуждаются в госпитализации для углубленного обследования, наблюдения и лечения. При умеренной тяжести ХАГ возможно пролонгирование беременности с проведением медикаментозной терапии, основной целью которой является профилактика дальнейшего прогрессирования процесса и связанных с ним осложнений. Выбирают препараты первой линии, влияние которых на плод минимальное. Предпочтение отдают препаратам центрального действия (метилдопа и др.),  $\beta$ -адреноблокаторам (метопролол, лабеталол и др.), антагонистам кальция (нифедипин и др.), которые относятся к категории А, В, С и можно использовать у беременных без вреда для плода, согласно критериям классификации лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, США). Не рекомендуется использовать при беременности ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты альдостерона, которые могут оказать неблагоприятное влияние на плод. Тяжелая степень ХАГ определяет высокий риск для жизни матери и плода, поэтому родоразрешение является патогенетически обоснованным и радикальным способом лечения.

**ГАГ** проявляется стойким повышением АД, впервые возникающим после 20-й недели беременности и преимущественно в ее более поздние сроки. ГАГ встречается у 6—10% беременных. Рассматривается как транзиторное функциональное расстройство кровообращения, обусловленное изменением гемодинамики в связи с потребностями организма женщины для вынашивания плода и подготовки к родам. Очевидно, это связано с нарушением механизмов адаптации к беременности в период максимальных нагрузок на органы и системы организма. Клиническое течение ГАГ относительно безопасное и определяется степенью тяжести заболевания. Опасность повышается, если к ГАГ присоединяется протеинурия. Трансформация ГАГ в ПЭ в среднем составляет 20—30%, что уже определяет риск неблагоприятных исходов беременности [3]. Степень тяжести ГАГ, так же как и ХАГ, устанавливается по общепринятой классификации АГ у беременных. Чем тяжелее гипертензия,

тем чаще возникают неблагоприятные исходы для матери и плода [3, 24].

Беременных женщин при выявлении ГАГ целесообразно госпитализировать. В стационаре проводится полное обследование, предусмотренное клиническим протоколом, и немедикаментозное и медикаментозное лечение в зависимости от тяжести ГАГ и его возможных осложнений, что позволяет предотвратить дальнейшее развитие заболевания. Медикаментозное гипотензивное лечение умеренной ГАГ без почечной недостаточности во время беременности оспаривается, так как снижение АД у матери может резко снизить маточно-плацентарный кровоток и вызвать нарушение развития плода. Лечение может быть ограничено изменением образа жизни, предусматривающим выполнение рекомендаций врача по питанию, достаточный отдых, положительные эмоции, продолжительность сна, создание благоприятного климата дома и в стационаре. Эксперты Европейского общества кардиологов придерживаются такой позиции, когда медикаментозную терапию следует проводить при неэффективности нефармакологических мероприятий при АД, превышающем 150/95 мм рт. ст., без признаков ПЭ [6, 33]. Однако сочетание даже умеренной АГ у беременных с почечной недостаточностью требует лекарственной терапии. Ее основными принципами являются доказанные эффективность и безопасность. Цель проводимого лечения — предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания, снижение риска возникновения ПЭ и других осложнений ГАГ (недоношенная беременность, внутриматочная гипоксия плода и др.), а также обеспечение нормального течения беременности и родов с благополучным исходом для матери и плода. При тяжелой степени ГАГ медикаментозная терапия у беременных проводится при необходимости с использованием нескольких гипотензивных препаратов, так как существует более вероятная угроза развития и прогрессирования органной недостаточности. Во всех случаях лечения беременных с ГАГ антигипертензивными препаратами требуется консультация и участие в лечебном процессе кардиолога. При угрозе возникновения судорог внутривенно вводится магния сульфат. Родоразрешение при удовлетворительном состоянии беременной женщины — плановое через естественные родовые пути при доношенной беременности (37—38 нед)

с эпидуральной анестезией. При повышении АД более 180/110 мм рт. ст. решается вопрос о прерывании беременности. Экстренное родоразрешение проводится при ухудшении состояния матери и плода.

**Преэклампсия** — это патологическое состояние, характеризующееся развитием у женщины после 20-й недели беременности стойкой АГ, сочетающейся с выделением белка с мочой (протеинурия) и отеками. Многие ученые из Европы, США, Японии и эксперты ВОЗ представляют ПЭ как синдром, относящийся к проявлению гипертонической болезни у беременных женщин. По классификации гипертонической болезни беременных женщин ПЭ является ранней разновидностью осложнений гипертонической болезни в процессе развивающейся беременности. Среди множества других серьезных осложнений АГ ПЭ — это первоначальный признак нарушения почечной функции, проявляющийся протеинурией и отеками. При гипертонической болезни возможно нарушение функции и других органов и систем с появлением соответствующих симптомов, что подтверждает полиорганность и полисистемность заболевания и возможность возникновения, кроме ПЭ, других серьезных осложнений, таких как острая почечная недостаточность, эклампсия, острый жировой гепатоз, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода и др. Значимые гемодинамические изменения начинаются обычно при повышении АД до 150/95 мм рт. ст. и выше. Их основу составляют генерализованный спазм сосудов, гиповолемия, изменение реологических и коагуляционных свойств крови, нарушения микроциркуляции и водно-солевого обмена. Эти изменения вызывают гипоперфузию тканей и развитие в них дистрофии вплоть до некроза [20].

Этиология ПЭ до настоящего времени окончательно не установлена. Достоверно известно лишь, что это состояние развивается исключительно при беременности, а поэтому неразрывно связано с нарушением нормальных взаимоотношений в системе «мать — плацента — плод». Существует множество теорий, объясняющих развитие ПЭ (аллергическая, токсическая, гуморальная и др.), однако общепризнанной пока нет. Заслуживает внимания теория генной мутации, когда комплекс нормальных генов не обеспечивает нормальных условий для жизнедеятельности и развития нового организ-

ма. Поэтому во время беременности с увеличением факторов, влияющих на организм беременной женщины, возникают условия для развития заболевания с наследственным предрасположением [25, 26]. В результате генетически обусловленного нарушения процессов адаптации организма женщины к беременности развивается ПЭ [8]. Некоторые авторы рассматривают ПЭ как иммунологическую реакцию организма на антигены плода, которые при определенных условиях попадают в кровоток матери. Антигены плода с антителами беременной образуют иммунные комплексы, оседающие на стенках артериальных сосудов и повреждающие эндотелий сосудов. Снижение кровотока приводит к ишемии тканей и органов, вызывая нарушение их функции [12]. ПЭ не является самостоятельным заболеванием, это одно из клинических проявлений неспособности адаптационных механизмов материнского организма адекватно обеспечивать потребности развивающегося плода, которая проявляется различной степенью выраженности перфузионно-диффузионной недостаточности в системе «мать — плацента — плод» [26]. Поскольку специфический тест для раннего определения ПЭ у беременных отсутствует, необходимо выявлять и оценивать факторы риска ее развития, которые относятся не только к ПЭ, но и к факторам риска возникновения АГ у беременных. К ним относят следующие:

- анамнез, указывающий на наличие гипертонических осложнений во время предшествующих беременностей у матери или других кровных родственников;
- особенности настоящей беременности (первая беременность, многоплодная беременность, возраст старше 40 лет, интервал более 10 лет между предшествующей и настоящей беременностью);
- хронические заболевания внутренних органов (ХАГ, патология почек, заболевания ССС, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, антифосфолипидный синдром и др.);
- наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профессиональные вредности, стрессовые ситуации и др.

Что касается патогенеза ПЭ у беременных, то он к настоящему времени достаточно глубоко изучен. На основании результатов многочисленных исследований полагают, что начальное звено патогенеза ПЭ закладывается в момент

инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки. Развиваются эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, гиперкоагуляция, нарушение микроциркуляции в виде замедления кровотока или даже стаза крови с повышением сосудистой проницаемости. В конечном итоге это вызывает устойчивую АГ с нарушением перфузии в жизненно важных органах беременной (головной мозг, печень, почки, сердце, легкие). В результате формируются специфические клинические проявления осложнений АГ [2, 27].

Основными симптомами ПЭ являются АГ, протеинурия, отеки, которые рассматриваются как классическая триада симптомов. **Гипертензией** у беременной женщины считается повышение САД более 140 мм рт. ст. и/или ДАД более 90 мм рт. ст., если в данный момент она не получает антигипертензивную терапию [20]. Для постановки диагноза ПЭ у женщины не обязательно должны присутствовать все три симптома, достаточно двух — сочетание гипертензии с протеинурией или гипертензии с отеками. Появление протеинурии и/или отеков на фоне любой формы АГ во время беременности (хроническая, гестационная) свидетельствует о наличии ПЭ, что требует установления ее степени тяжести и определения дальнейшей тактики ведения беременности и родов. **Протеинурия** считается патологической при суточной экскреции белка более 300 мг в сутки или в 2 пробах, взятых с интервалом 4 ч. При физиологически протекающей беременности потеря белка составляет 200—300 мг в сутки. Значительная почечная протеинурия преимущественно связана с повышенной проницаемостью сосудов почечных клубочков и стенок почечных канальцев для белка при одновременном нарушении его реабсорбции. Эти нарушения в почках являются проявлением общих изменений, происходящих в сосудистой системе беременных. Для оценки истинной причины и уровня протеинурии необходимо исключить инфекцию мочевыводящих путей [24]. **Отеки** при ПЭ у беременных могут быть различной степени выраженности и рас-

пространенности — от небольших на верхних и нижних конечностях до отеков всего тела. Характерно, что они не уменьшаются и не проходят после ночного отдыха. Во многих авторитетных классификациях отеки и патологическая прибавка веса не считаются специфичными для ПЭ беременных, объясняется это тем, что они часто наблюдаются при нормально протекающей беременности и не оказывают значительного влияния на перинатальную заболеваемость и смертность. Однако отеки встречаются довольно часто. У 85% беременных с тяжелой формой ПЭ они носят генерализованный характер. Массивные, быстро нарастающие отеки (особенно в области поясницы), анасарка, скопление жидкости в полостях рассматриваются как один из неблагоприятных прогностических критериев тяжелой ПЭ [24].

Деление ПЭ на легкую и тяжелую степень является общепринятым в странах Европы и США, оно также рекомендовано ВОЗ. Тяжелая и легкая степени ПЭ отражают тяжесть повреждений внутренних органов беременной женщины. Для установки степени тяжести болезни и проведения дифференциации между легкой и тяжелой ПЭ применяется классическая триада симптомов: артериальная гипертензия, протеинурия и отеки (табл. 2). Ранее ПЭ понимали как последнюю кратковременную стадию гестоза, предшествующую эклампсии, что определяло необходимость срочного родоразрешения. В настоящее время ПЭ включает все три степени нефропатии беременных, поэтому она может продолжаться значительное время, но перед приступом эклампсии на короткий промежуток времени клиника ПЭ резко утяжеляется. Все это позволило разделить ПЭ в зависимости от тяжести на две степени: легкую и тяжелую (см. табл. 2).

Легкая степень ПЭ характеризуется значениями АГ в пределах 140—160/90—110 мм рт. ст. в сочетании с протеинурией при ее концентрации в суточной порции мочи от 0,3 до 5,0 г/л белка и при наличии или отсутствии

Таблица 2

**Критерии тяжести ПЭ беременных**

Показатель	Легкая ПЭ	Тяжелая ПЭ
Артериальная гипертензия	САД $\geq$ 140 мм рт. ст. ДАД $\geq$ 90 мм рт. ст.	САД $\geq$ 160 мм рт. ст. ДАД $\geq$ 110 мм рт. ст.
Протеинурия	$\geq$ 0,3 до $\leq$ 5,0 г/л в суточной порции мочи	$\geq$ 5,0 г/л в суточной порции мочи
Отеки	Локальные на конечностях и/или на передней брюшной стенке	Генерализованные



отеков. Появление протеинурии любого генеза при АГ у беременных можно рассматривать как первоначальное нарушение функции почек. Возможны и другие симптомы, связанные с нарушением функции других органов и систем, но они выражены незначительно и при легкой степени тяжести ПЭ не всегда учитываются.

Тяжелая форма ПЭ диагностируется при АД более 160/110 мм рт. ст. в сочетании с протеинурией более 5,0 г/л в суточной порции мочи при наличии выраженных отеков. Соответственно, чем тяжелее ПЭ, тем сильнее повреждение внутренних органов и тем выше риск развития неблагоприятных последствий для матери и плода. Недостаточность функции других органов обычно сопровождается дополнительными симптомами различной степени выраженности. Однако на современном этапе для диагностики тяжелой формы ПЭ пользуются классической триадой симптомов. Появление других клинических и лабораторных признаков заболевания не только подтверждает тяжесть ПЭ, но и указывает на возможность возникновения других серьезных осложнений АГ, поэтому оценка только тяжести ПЭ является недостаточной. При тяжелой форме ПЭ возможно возникновение следующих симптомов: головная боль; головокружение; нарушение зрения; олигурия; повышение содержания креатинина, в сыворотке крови мочевины и мочевой кислоты; активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ); снижение числа тромбоцитов в крови менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ; боли в эпигастральной области и правом подреберье; диспепсические расстройства; высокая концентрация D-димеров; повышение гемоглобина более 140 г/л и гематокрита более 40%; уменьшение АЧТВ и др. Приведенные и другие симптомы могут иметь различную степень выраженности, однако при наличии 1, 2 или 3 дополнительных симптомов при тяжелой форме ПЭ значительно повышается риск развития более тяжелых осложнений АГ у беременных.

Кроме того, даже при умеренной ПЭ могут появиться симптомы, указывающие на высокий риск поражения того или другого органа. Например, наличие выраженной олигурии менее 500 мл/сут, или 30 мл/ч, повышение креатинина в сыворотке крови более 90 мкмоль/л и мочевины более 40 ммоль/л, снижение клубочковой фильтрации (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и другие признаки свидетельствуют

о высоком риске развития острой почечной недостаточности. Однако при ПЭ любой степени тяжести в патологический процесс прежде всего вовлекается ЦНС. Появление таких симптомов, как головная боль, головокружение, общая слабость, нарушение зрения («мелькание мушек», «пелена и туман» перед глазами), боли в эпигастральной области и правом подреберье, повышенная возбудимость, гиперрефлексия, судорожная готовность и др., определяют высокий риск развития эклампсии.

Следовательно, для оценки степени тяжести ПЭ на современном этапе требуется усовершенствование существующих схем или создание новых с дифференцированным подходом к возникающим и выявляемым симптомам, на основании которых возможна разработка профилактических и лечебных мероприятий при появлении риска тяжелых осложнений АГ у беременных.

Рекомендации по лечению и тактике ведения беременных при наличии АГ и гипертензивных осложнений беременности, применяемые практически во всех странах, в том числе и в Беларуси, разработаны соответствующими специалистами достаточно полно [5, 19, 24, 29, 30].

Лечение ПЭ умеренной степени выраженности у беременных проводится в акушерском стационаре второго/третьего уровня в отделении патологии беременных с участием кардиолога. Родоразрешение плановое с 37 нед беременности через естественные родовые пути [23]. Роды ведут с применением эпидуральной анестезии с постоянным контролем за состоянием плода с помощью КТ, УЗИ и доплерометрии, что дает возможность получить полноценную информацию о состоянии ребенка без вреда для матери и плода. При меньших сроках беременности оценивается тяжесть ПЭ и состояние матери и плода. Ухудшение их состояния может быть показанием для преждевременного родоразрешения. В стационаре проводятся необходимое обследование и комплексное традиционное лечение, включая гипотензивную терапию. Антигипертензивную терапию начинают при САД более 140/90 мм рт. ст. и используют для удержания его в диапазоне 130—150 мм рт. ст., ДАД 80—95 мм рт. ст. под строгим контролем уровня АД, не допуская его резких колебаний. Назначение антигипертензивной терапии предусматривает снижение риска перехода легкой ПЭ в тяжелую стадию заболевания



и развития осложнений. Выбор лекарственных средств определяется выраженностью терапевтического эффекта и отсутствием угрозы для матери и плода. Выбирают препараты первой линии, которые оказывают минимальное влияние на плод. Предпочтение отдают препаратам (метилдопа, метопролол, лабеталол, нифедипин и др.), которые относятся к категории А, В, С и могут быть использованы у беременных без вреда для плода, согласно критериям классификации лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, США). Для поддержания адекватного ОЦК увеличивают объем потребляемой жидкости, но в ограниченном количестве — до 500 мл, при этом отдают предпочтение инфузии кристаллоидов у женщин, особенно получающих антигипертензивную терапию. Если традиционная и медикаментозная терапия ПЭ у беременных оказывается неэффективной и процесс прогрессирует, то применяют внутривенное введение магния сульфата и обсуждается вопрос о прерывании беременности. Прерывают беременность также у женщин с подозрением на отслойку плаценты, с кровотечением из родовых путей, при любом ухудшении ее состояния, при появлении острой гипоксии у плода в сроке беременности более 22 нед с наличием клиники ПЭ любой степени тяжести.

Беременные с тяжелой формой ПЭ лечатся в акушерском стационаре третьего уровня в специально выделенном отделении или палатах для интенсивной терапии совместно акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом. Если в акушерском стационаре имеется отделение анестезиологии-реаниматологии, то пациентка с тяжелой формой ПЭ госпитализируется в это отделение, обследуется, лечится и подготавливается к оперативному родоразрешению врачом анестезиологом-реаниматологом совместно с акушером-гинекологом, при необходимости с привлечением других смежных специалистов. При тяжелой степени ПЭ вне зависимости от срока беременности родоразрешение проводят в течение 6—24 ч. При недоношенной беременности индивидуально в зависимости от состояния беременной решается вопрос о профилактике респираторного дистресс-синдрома плода. При тяжелой степени ПЭ, кроме выраженной гипертензии и протеинурии более 5 г в сутки, могут появляться и другие симптомы, указывающие на вовлечение

в патологический процесс других органов и систем. В таких случаях появляется реальная угроза другим тяжелым осложнениям, угрожающих здоровью и жизни женщины, что свидетельствует о необходимости срочного родоразрешения независимо от срока беременности и состояния плода.

Если для лечения АГ и ПЭ у беременных применяются гипотензивные медикаментозные средства (нифедипин, метилдопа, натрия нитропруссид) и другие необходимые препараты, использование которых направлено на нормализацию АД и профилактику развития осложнений, то при прогрессировании заболевания наиболее приемлемым препаратом является магния сульфат. Он обладает высоким противосудорожным эффектом и не вызывает серьезных осложнений у плода. Поэтому препарат является основным (базовым) средством лечения ПЭ с целью профилактики эклампсии у беременных. Кроме того, сульфат магния оказывает гипотензивное, седативное, снотворное, анестезирующее, антиаритмическое, спазмолитическое, слабительное, желчегонное, токолитическое и диуретическое действие [31]. В настоящее время для получения быстрого лечебного эффекта сернокислый магний вводится преимущественно внутривенно, особенно при тяжелых формах АГ, ПЭ и эклампсии, так как его действие начинается мгновенно и продолжается в течение 30 мин. Препарат сульфата вводится в начальной дозе 4 г сухого вещества (16 мл 25% раствора) в течение 10—15 мин. Затем поддерживающая доза 1—2 г/ч (4—8 мл 25% раствора) через инфузионный насос капельно в 300 мл 0,9% раствора натрия хлорида или в 400 мл реополиглюкина. Начатое введение магния сульфата при ПЭ продолжается во время операции и в послеоперационном периоде не менее 24 ч. Общая доза препарата определяется исходным уровнем АД, массой тела беременной и индивидуальной чувствительностью к нему.

Во избежание развития побочных явлений при передозировке сернокислого магния необходимо строгое наблюдение за состоянием беременной. Контролируют уровень АД, определяют степень активности коленных рефлексов, наличие диплопии, частоту дыхания (не менее 16 в 1 мин); количество выделяемой мочи (не менее 30 мл/ч); концентрацию магния в сыворотке крови, уровень безопасности которой

колеблется в пределах 2,5—3,74 ммоль/л. Проводимый контроль способствует своевременному распознаванию передозировки препарата. Инфузию магния сульфата прекращают и немедленно внутривенно вводят 10 мл 10% раствора глюконата кальция, который является прямым антагонистом магния.

При наличии ПЭ у беременных среди осложнений АГ отмечается эклампсия, характеризующаяся цереброваскулярными нарушениями. ЦНС первая реагирует на любые изменения, происходящие в организме женщины. Эта реакция проявляется наличием неврологических симптомов (сильная головная боль, головокружение, общая слабость, нарушение зрения, парестезии, повышенная возбудимость или заторможенность, гиперрефлексия и др.), что указывает на возможность возникновения судорожного синдрома.

**Эклампсия** — это патологическое состояние, возникающее исключительно при беременности, представляет собой сложный патогенетический процесс, обусловленный нарушением микроциркуляции в ЦНС и других органах с симптоматикой полиорганной недостаточностью с характерным нарушением органной перфузии, сужением просвета артериальных сосудов и нарушением реологических свойств крови. Эклампсия может возникать во время беременности (75—85%), непосредственно в процессе родового акта (20—25%) и в послеродовом периоде в течение первых суток (2—5%) не только при высоком, но и умеренном повышении АД и, следовательно, не является проявлением только ПЭ максимальной тяжести [20, 24]. Эклампсические судороги и кома развиваются из-за глубокого поражения ЦНС чрезмерно высоким АД [25, 26, 32] в ходе отека мозга и высокого внутричерепного давления. Клиническое течение эклампсии и степень ее тяжести не зависят от времени ее возникновения. Судорожный припадок при эклампсии продолжается 1—2 мин. Начинается подергиванием мышц лица, затем наступает тоническое сокращение всей скелетной мускулатуры, которое продолжается до 30 с. Наступает потеря сознания, апноэ, цианоз, зрачки расширяются, возможен прикус языка. Этот период наиболее опасен, так как из-за бронхоспазма или внутримозгового кровоизлияния может наступить смерть женщины. Затем следует период клонических судорог с распространением на ниж-

ние конечности, которые постепенно ослабевают и прекращаются, при этом наблюдается усиленное выделение слюны, пены изо рта, нередко окрашенной кровью из-за прикушенного языка, затрудненное дыхание, цианоз. После прекращения судорог женщина делает первый глубокий вдох, начинает шумно дышать. В течение нескольких минут дыхание становится глубоким и редким, исчезает цианоз. Развивается состояние комы, которая продолжается минуты или часы, пока не сойдет отек мозга. При благополучном разрешении восстанавливается сознание. Память о припадке отсутствует. Если кома продолжается часами и сутками, то прогноз для жизни и здоровья женщины неблагоприятный. Приступ эклампсии способен спровоцировать осложнения, которые угрожают не только здоровью, но и жизни беременной женщины. К ним относят отек легких, аспирационную пневмонию, сердечную недостаточность, внутримозговое кровоизлияние с последующей гемиплегией или параличом, отслойку и разрыв сетчатки, внезапную смерть вследствие ущемления мозга на фоне его отека и др. [1, 8, 33].

Приступ эклампсии чаще случается в условиях акушерского стационара, но может случиться и на дому, в транспорте, приемном покое, где требуется умение оказать срочную помощь, это касается врача любого профиля, в том числе и врача общей практики.

В случае приступа эклампсии пациентку укладывают на ровную поверхность на левый бок или поворачивают ее голову в сторону для уменьшения риска аспирации желудочного содержимого, осторожно открывая рот между коренными зубами, вводят шпатель или ложку, обмотанные марлей, выдвигают вперед нижнюю челюсть и язык, который держателем выводят наружу, чтобы он не западал и больная не задохнулась. Освобождают дыхательные пути, проводя аспирацию содержимого полости рта и верхних дыхательных путей. При восстановлении спонтанного дыхания после судорожного припадка проводят ингаляцию кислородом повышенной концентрации с помощью маски с мешком. Параллельно с проводимыми мероприятиями осуществляют катетеризацию периферической вены и вводят анестетик (тиопентал натрия), что позволяет все последующие манипуляции (катетеризация вен, мочевого пузыря, влагалищное исследование и другие

вмешательства) проводить под общей анестезией, так как любой, даже не очень сильный раздражитель, например яркий свет, шум, резкая боль и др., могут спровоцировать новый приступ судорог. Сразу вводят магния сульфат с целью предотвращения возможных последующих судорожных припадков. Для купирования судорог при необходимости вводят диазепам. Эти мероприятия проводит анестезиолог-реаниматолог при создании условий для интенсивной терапии, или пациентку переводят в отделение анестезиологии и реаниматологии. После стабилизации состояния женщины и прекращения судорог приступают к родоразрешению, которое проводится вне зависимости от срока беременности и состояния плода в течение 3—12 ч после купирования судорог. Кроме того, нужно быть готовым к оказанию помощи при возможных осложнениях, таких как отслойка плаценты, отек легких, аспирационная пневмония, гематома печени, ДВС-синдром, легочно-сердечная недостаточность и др. [3, 8, 30, 34]. Риск возникновения повторной эклампсии при последующих беременностях составляет 25—35% [18, 20, 21].

Профилактика ПЭ и эклампсии разработана недостаточно. В настоящее время рекомендуют принимать небольшие дозы аспирина (75—150 мг в сутки) с 12-й недели беременности до родов всем женщинам с риском развития ПЭ, а также препараты кальция в дозе 1 г в сутки в течение всей беременности. Женщины, не имеющие факторов риска, также могут применять эти препараты с профилактической целью [8]. В настоящее время большое внимание уделяется препаратам магния, дефицит которого отмечают в крови у женщин с ПЭ. Считают, что своевременное восполнение магниевого дефицита у беременных с высоким риском развития ПЭ способствует предупреждению развития акушерской патологии [35, 36]. Однако в настоящее время отсутствуют крупномасштабные исследования, позволяющие судить об эффективности профилактических мер.

Таким образом, анализ и оценка понятий ПЭ и эклампсии в современном акушерстве позволили выразить свое мнение и поддержать других ученых в том, что ПЭ и эклампсия являются осложнением АГ, имеющей хроническую или гестационную форму и наблюдаемую во время беременности, а также согласиться с терминологией и классификацией ПЭ, где выделено две

формы (легкая и тяжелая). Основным и ведущим симптомом ПЭ как мультифакторного заболевания, определяющим тяжесть заболевания, является АГ. Кроме основных симптомов ПЭ (гипертензия, протеинурия, отеки), в клинике заболевания могут появляться симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс ЦНС и других органов и систем, определяющих высокий риск развития эклампсии и других серьезных осложнений АГ, что является абсолютным показанием к срочному родоразрешению независимо от срока беременности и состояния плода в интересах жизни матери. Необходима оценка клинических симптомов ПЭ, позволяющих определить высокий риск развития таких осложнений при беременности, как острый жировой гепатоз, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек легких, инфаркт мозга, внутримозговое кровоизлияние, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода и др. Такой подход дает возможность выделить преимущественное поражение того или другого органа или системы и наметить специфичное и адекватное лечение.

#### Контактная информация:

Герасимович Георгий Игнатьевич — д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 331-59-03.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Юрченко Ю. О. Эклампсия у беременных, частота встречаемости в родовом и послеродовом периодах. Неврологические осложнения эклампсией. Ставропольский государственный медицинский университет. Международный студенческий научный вестник. 2016; 4 (часть 1). [Yurchenko Yu. O. Eclampsia in pregnant women, the frequency of occurrence in the birth and postpartum periods. Neurological complications of eclampsia. Stavropol State Medical University. International student scientific bulletin. 2016; 4(part 1). (in Russian)]
2. Савельева Г. М., Краснопольский В. И., Стрижачков А. Н. и др. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62(1): LXII. 5—9. [Savelyeva G. M., Krasnopol'skiy V. I., Strizhakov A. N. i dr. What classification of gestosis (preeclampsia) should the doctor follow in his daily work. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2013; 62(1): 5—9. (in Russian)]
3. Пристром А. М. Беременность и артериальная гипертензия: основные нерешенные проблемы. ARS Medical. 2009; 5: 142—50. [Pristrom A. M. Pregnancy and hypertension: the major unresolved problems. ARS Medica, 2009; 5: 142—50. (in Russian)]



4. Богданова Р. Ф., Ширяева Г. П. Современные аспекты влияния гипертонической болезни беременных на состояние плода и новорожденного. *Медицинский вестник Башкортостана*. Уфа; 2015: 103—7. [Bogdanova R. F., Shiryayeva G. P. The modern aspects of the hypertonic disease influence on the state of the fetus and the newborn. *Meditinsky vestnik Bashkortostana*. Ufa. 2015: 103—7. (in Russian)]
5. Гипертензивные нарушения при беременности: Доклад Исследовательской группы ВОЗ. Женева: ВОЗ; 1989. 121 с. [Hypertensive disorders in pregnancy: report of the WHO Study group. Geneva: WHO; 1989. 121 s. (in Russian)]
6. Пристром А. М. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, классификация, клинические формы. Минск; 2011. 103 с. [Pristrom A. M. Arterial hypertension of pregnant women: diagnosis, classification, clinical forms: Textbook. Minsk; 2011. 103 s. (in Russian)]
7. Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive disorder during pregnancy. NICE Clinical Guideline. RCOG. 2010. 296 p.
8. Наседкина А. К. Эклампсия и преэклампсия беременных — причины, симптомы, принципы лечения, неотложная помощь. Роды при эклампсии. Режим доступа: <https://www.tiensmed.ru/news/eklampsia-preeklampsia-fb1.html> (12.09.2014) [Nasedkina A. K. Eclampsia and preeclampsia of pregnant women — causes, symptoms, principles of treatment, emergency care. Childbirth with eclampsia. Available at: <https://www.tiensmed.ru/news/eklampsia-preeklampsia-fb1.html> (12.09.2014). (in Russian)]
9. Барановская Е. И. Преэклампсия в современном акушерстве: дифференциальная диагностика и классификация. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017; 7(5): 858—61. [Baranovskaya E. I. Preeclampsia in modern obstetrics: differential diagnosis and classification. *Reproductivnoye zdorovie. Vostochnaya Evropa*. 2017; 7(5): 858—61. (in Russian)]
10. Можейко Л. Ф., Рубахова Н. Н. Современная классификация гестоза. *Охрана материнства и детства*. 2007; 1: 94—100. [Mozheiko L. F., Rubakhova N. N. Modern classification of gestosis. *Okhrana materinstva i detstva*. 2007; 1: 94—100. (in Russian)]
11. Шалина Р. И. Гестоз. Современное состояние вопроса. *Акушерство и гинекология*. 2007; 5: 27—33. [Shalina R. I. Preeclampsia. The current state of the issue. *Akusherstvo i gynecologiya*. 2007; 5: 27—33. (in Russian)]
12. Доброхотова Ю. Э., Макарова О. В., ред. Клинические лекции по акушерству. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 544 с. [Dobrokhotova Yu. E., Makarova O. V., ed. *Clinical Lectures on Obstetrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 544 s. (in Russian)]
13. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. Минск: Интер Дайджест; 2000. [International Classification of Diseases and Health Problems: ICD-10. Minsk: Inter-Digest; 2000. (in Russian)]
14. Хизроева Д. Х., Макацария Н. А., Яшенин Е. В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012; 60(5): 22—9. [Khizroyeva D. Kh., Makatsaria N. A. Yashenin E. V. Thrombophilia as a key unit in the pathogenesis of pregnancy complications. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 60(5): 22—9. (in Russian)]
15. Belinda J. Hypertension in pregnancy: A comprehensive update. *Cardiol. Rev.* 2010; 18(4): 178—89.
16. Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф., Субханкулова А. Ф. Артериальная гипертензия у беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; 3(2): 16—20. [Volchkova N. S., Subkhankulova S. F., Subkhankulova A. F. Arterial hypertension in pregnant women: pathogenesis, classification, treatment approaches. *Voprosy sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2010; 3(2): 16—20. (in Russian)]
17. Захарова Т. Г., Петрова М. М. Артериальная гипертензия у беременных. Москва: Огни; 2015. 112 с. [Zakharova T. G., Petrova M. M. Arterial hypertension in pregnant women. Moscow: Ogni; 2015. 112 s. (in Russian)]
18. Айламазян Э. К., Репина М. А. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия эклампсия». *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 61(5): 3—7. [Ailamazyan E. K., Repina M. A. Comments to the clinical protocol «Hypertension during pregnancy, preeclampsia eclampsia». *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012; 61(5): 3—7. (in Russian)]
19. Киселева Н. И., Арестова И. М., Жукова Н. П., Колбасова Е. А. Артериальная гипертензия беременных: классификация. Клиника, диагностика, акушерская тактика, лечение, профилактика и реабилитация (часть II). *Охрана материнства и детства*. 2016; 2: 28—34. [Kiseleva N. A., Arestova I. M., Zhukova N. P. Kolbasova E. A. Arterial hypertension in pregnancy: classification. Clinic, diagnosis, obstetric tactics, treatment, prevention, and rehabilitation (part II). *Okhrana materinstva i detstva*, 2016; 2: 28—34. (in Russian)]
20. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Курцер М. А. с соавт. Эклампсия в современном акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2010; 6: 4—9. [Savelyeva G. M., Shalina R. I., Kurtser M. A. i dr. Eclampsia in modern obstetrics. *Akusherstvo i gynecologiya*. 2010; 6: 4—9. (in Russian)]
21. Макаров О. В., Ткачева О. Н., Волкова Е. В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 170 с. [Makarov O. V., Tkacheva O. N., Volkova E. V. Preeclampsia and chronic arterial hypertension. *Clinical aspects*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 170 s. (in Russian)]
22. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21(6): 2011—53.
23. Радедкая Л. Е., Киселева Н. И., Винников А. В. и др. Гипертензивные состояния при беременности: дискуссионные вопросы диагностики и лечения. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017; 7(5): 956—9. [Radedkaya L. E., Kiseleva N. I., Vinnikov A. V. i dr. Hypertensive states in pregnancy: controversial issues of diagnosis and treatment. *Reproductivnoye zdorovie, Vostochnaya Evropa*. 2017; 7(5): 956—9. (in Russian)]
24. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации. (Протокол лечения). Москва; 2016. [Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. *Clinical guidelines. (Treatment Protocol)*. Moscow; 2016. (in Russian)]

25. Литвицкий П. Ф. Патофизиология: учебник. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. Т. 1. 624 с. [Litvitsky P. F. Pathophysiology: textbook. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; Vol. 1. 624 s. (in Russian)]

26. Алешкин В. А., Ложкина А. Н., Загородняя Э. Д. Иммунология репродукции. Чита; 2004. 79 с. [Aleshkin V. A., Lozhkina, A. N., Zagorodnyaya E. D. Immunology of Reproduction. Chita; 2004. 79 s. (in Russian)]

27. Цхай В. Б., Яметова Н. М., Домрачева М. Я. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11(1): 49—55. [Tskhai V. B., Yametova N. M., Domracheva M. Ya. The modern theory of the preeclampsia pathogenesis. The problem of functional disorders of the hepatobiliary system in pregnant women. Akusherstvo, ginekologiya i reproductsiya. 2017; 11(1): 49—55. (in Russian)]

28. Кинжалова С. В., Башмакова Н. В., Макаров Р. А., Пестряева Л. А., Гипертензивные расстройства при беременности: дифференциальная диагностика. Екатеринбург; 2013. 18 с. [Kinzhalova S. V., Bashmakova N. V., Makarov R. A., Pestryayeva L. A. Hypertensive disorders in pregnancy: differential diagnosis. Yekaterinburg; 2013. 18 s. (in Russian)]

29. Сидоренко В. Н., Коршикова Р. Л., Савицкая В. М., Кириллова Е. Н. Преэклампсия и эклампсия: этиопатогенез, диагностика, лечение и неотложная помощь. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2017. 18 с. [Sidorenko V. N., Korshikova R. L., Savitskaya V. M., Kirillova E. N. Preeclampsia and eclampsia: etiopathogenesis, diagnosis, treatment and emergency care. Educational and methodical manual. Minsk: BSMU; 2017. 18 s. (in Russian)]

30. Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии.

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г., № 17. Минск; 2018. 146 с. [Medical supervision and care for women in obstetrics and gynecology. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of February 19, 2018, № 17. Minsk, 2018. 146 s. (in Russian)]

31. Вышковский Г. Л., гл. ред. Энциклопедия лекарств. 12-й вып. Москва: РЛС; 2005. 1440 с. [Vyshkovsky G. L., ed. Encyclopedia of Drugs. 12th edition. Moscow: Radar; 2005. 1440 s. (in Russian)]

32. Sibai B. M. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. Am. J. Oster. Gynecol. 2005; 105: 402—10.

33. Mattar F., Sibai B. M. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity Am. J. Oster. Gynecol. 2000; 182: 307—12.

34. Рунихина Н. К., Ткачева О. Н., Ходжаева З. С. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных. Акушерство и гинекология. Спец. вып. 2012: 51—4. [Runikhina N. K., Tkacheva O. N., Khodzhaeva Z. S. i dr. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in pregnant women. Akusherstvo i Ginekologiya. 2012; special issue. 51—4. (in Russian)]

35. Лисицина О. И., Хилькевич Е. Г. Применение препаратов магния во время беременности. Медицинский совет. 2018; 7: 50—3. [Lisitsina O. I., Khilkevich E. G. The use of magnesium preparations during pregnancy. Medical Council. 2018; 7: 50—3. (in Russian)]

36. Кнышева И. Г., Джобавя Э. М., Доброхотова Ю. Э. Роль дефицита магния в патогенезе гестоза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 13(2): 30—5. [Knysheva I. G., Dzhobava E. M., Dobrohotova Yu. E. The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of preeclampsia. Russiisky vestnik akushera-ginekologa. 2013; 13(2): 30—5. (in Russian)]

Поступила 30.11.2018.

Принята 03.12.2018.

**ПОДПИСКА 2019**

### Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Продолжается подписка  
на журнал “Здравоохранение” на 2-е полугодие 2019 года.

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

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

#### Подписные индексы:

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

**Не забудьте своевременно оформить подписку**



<sup>1</sup>Н. В. ХОЛУПКО, <sup>2</sup>Т. В. МОХОРТ, 'Я. Л. НАВМЕНОВА, 'М. Г. РУСАЛЕНКО

## КАРДИАЛЬНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

<sup>1</sup>РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь,

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Диабетическая кардиальная автономная нейропатия (ДКАН) является серьезным и распространенным осложнением диабета, но недостаточно изученным и редко диагностируемым. В статье представлена информация о распространенности, факторах риска и патогенеза ДКАН, а также ее клинических проявлениях и связанных с ними кардиоваскулярных рисках, затронуты вопросы диагностики.*

**Ключевые слова:** диабет, кардиальная автономная нейропатия, апноэ сна.

*Diabetic cardiac autonomic neuropathy (DCAN) is a serious and common complication of diabetes but it is not studied well and is diagnosed rarely. The article deals with the issues of DCAN prevalence, risk factors, and pathogenesis as well as with its clinical manifestations and cardiovascular risks associated with them, the diagnosis issues are touched on as well.*

**Key words:** diabetes, cardiac autonomic neuropathy, sleep apnea.

HEALTHCARE. 2019; 5: 29—37.

CARDIAL AUTONOMIC NEUROPATHY: PROBLEM ACTUALITY

N. V. Kholupko, T. V. Mokhort, Ya. L. Navmenova, M. G. Rusalenko

Хроническая гипергликемия при сахарном диабете (СД) сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов, что проявляется в виде хронических осложнений СД и приводит к ухудшению качества жизни (слепота, ампутации конечностей, почечно-заместительная терапия) и увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), почечной недостаточности, гангрены. Среди факторов, формирующих негативный прогноз при СД, большое значение придается автономной нейропатии, и в частности ее кардиальной форме. До настоящего времени в клинической практике редко занимают активным поиском симптомов и проявлений диабетической кардиальной автономной нейропатии (ДКАН), которая определяется как нарушение автономного контроля сердечно-сосудистой системы при исключении других причин нарушений и остается малоизученным и редко диагностируемым осложнением СД [1]. У пациентов с диагностированной дистальной полинейропатией автономная нейропатия развивается приблизительно в 10% случаев, причем в основном выявляется нарушение автономного контроля деятельности сердца и вазомоторной функции [2]. Фактическая распространенность ДКАН варьирует в диапазоне от 1 до 90%, что определяется отсутствием общепринятых критериев диагностики и отбора, различиями в составе обследуемых групп по

типу и длительности диабета, возрасту, полу, качеству гликемического контроля [3]. В исследовании DCCT (Diabetes Control Complication Study) у пациентов из группы первичной профилактики (пациенты без ретинопатии и микроальбуминурии с длительностью СД от 1 до 5 лет) распространенность ДКАН составляла 2,5% [4], а у пациентов с большой длительностью СД 1-го типа, которые являлись потенциальными кандидатами на пересадку поджелудочной железы распространенность ДКАН достигала 90% [5]. Отмечаются различия в оценке распространенности ДКАН в зависимости от типа СД: при СД 1-го типа патология выявлялась у 17—66% пациентов, а при СД 2-го типа у 31—73% соответственно [6]. Сведения о частоте ДКАН у детей немногочисленны и противоречивы, приводятся значения от 6 до 74% [7]. Регистрируется рост распространенности ДКАН как с возрастом (до 38% у пациентов с СД 1-го типа и 44% — со 2-м типом в возрасте 40—70 лет), так и с продолжительностью диабета (до 30% у пациентов с СД 1-го типа и 60% у лиц с СД 2-го типа при большой длительности заболевания) [8]. Имеющиеся исследования указывают на ежегодное увеличение распространенности ДКАН — около 6% при СД 2-го типа и около 2% при СД 1-го типа [9].

Бесспорно, что гипергликемия является лидирующей причиной инициации патологического процесса, приводящего к развитию ДКАН, а неадекватный гликемический контроль

и увеличение длительности СД являются общими факторами риска независимо от типа СД [9—11]. По результатам мегаисследования Diabetes Control Complication Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC), длительность СД — основной фактор риска ДКАН. Распространенность ДКАН у пациентов группы первичной профилактики составляла 9% при традиционной терапии и 5% при интенсифицированной при окончании DCCT и увеличилась до 31% через 14 лет наблюдений (большинство пациентов было из когорты вторичной профилактики с традиционной терапией) [4, 12].

Таким образом, роль интенсивного гликемического контроля в предотвращении и замедлении развития ДКАН у пациентов с СД 1-го типа подтверждается при пролонгированном наблюдении после окончания DCCT и инициации EDIC в течение 24 лет [13], аналогичные исследования по СД 2-го типа отсутствуют.

Факторами риска развития автономной нейропатии также называют позднюю диагностику СД, дебют в подростковом возрасте [7], возраст [10], генетические факторы, высокий рост [7], дефицит витаминов В1 и В12 [14, 15], витамина D [16], магния [17], микрососудистые осложнения (периферическая нейропатия, пролиферативная ретинопатия, микроальбуминурия) [7, 9—11], артериальную гипертензию (АГ) и высокий уровень систолического артериального давления [10, 11], повышенное содержание триглицеридов в сыворотке крови [10, 11], ожирение [10, 11], курение [10, 11] и употребление алкоголя [11]. С позиций клинициста важно, что риск развития ДКАН увеличивается в 3 раза у пациентов, имеющих микроальбуминурию или пролиферативную ретинопатию, по сравнению с пациентами без этих осложнений и в 4 раза у пациента с АГ [18]. Имеются указания на связь между развитием ДКАН и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [9, 10]. Изучение осложнений EURODIAB IDDM (European Diabetes Centers Study of Complications in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus) не выявило различий в частоте развития ДКАН у мужчин (35%) и у женщин (37%) [19]. В то же время, по результатам исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором уча-

ствовало более 8000 пациентов с СД 2-го типа, ДКАН была более распространена у женщин (4,7% против 2,6%) [20].

Несмотря на распространенность ДКАН — многофакторного процесса, механизмы развития которого непосредственно связаны с гипергликемией и приводят к метаболическим нарушениям и окислительному стрессу, ее патогенез остается не до конца изученным. Имеются данные, свидетельствующие о том, что не только гипергликемия, но и высокая вариабельность глюкозы на протяжении суток и наличие гипогликемических эпизодов могут способствовать развитию автономной нейропатии [21]. В развитии ДКАН определенную роль играют многочисленные метаболические нарушения (рис. 1).

**Нарушения гомеостаза глюкозы.** В условиях гипергликемии избыток глюкозы метаболизируется по полиоловому пути в сорбитол,

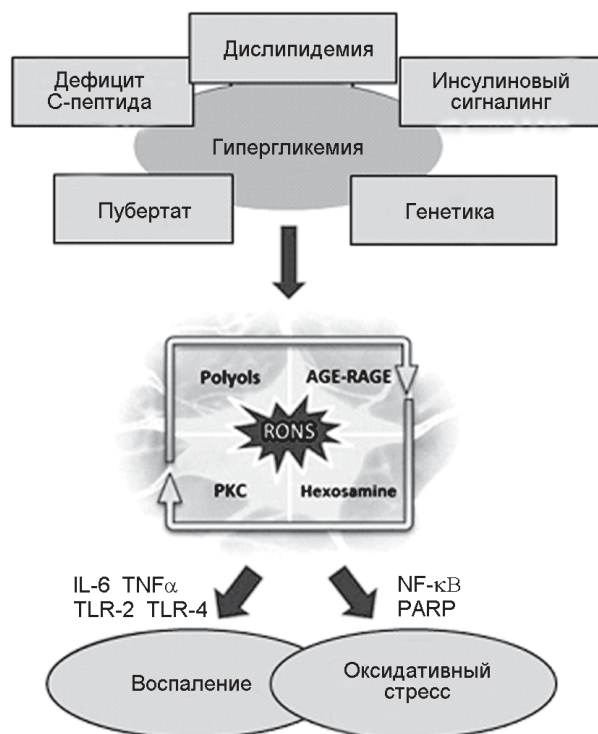


Рис. 1. Патогенез ДКАН: роль гипергликемии как причины воспаления и окислительного стресса: Polyols — полиоловый путь; Hexosamine — гексозаминовый путь; PKC — протеинкиназа С; AGE-RAGE — конечные продукты гликирования; IL-6 — интерлейкин-6; TNF- $\alpha$  —  $\alpha$ -фактор некроза опухоли; TLR-2 — толл-подобный рецептор-2; TLR-4 — толл-подобный рецептор-4; NF- $\kappa$ B — ядерный фактор  $\kappa$ B; PARP — Поли(АДФ-рибоза) полимеразы [Verrotti A., Prezioso G., Scattoni R., Chiarelli F. Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. Front in Endocrinol. 2014; 5: 205]

а затем во фруктозу, которые аккумулируются в телах нейронов, шванновских клетках, эндотелии и нервных отростках, что вызывает их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию. Повышение активности ключевого фермента сорбитолового пути альдозоредуктазы приводит к истощению никотинамидадениндинуклеотидфосфата, который в большом количестве расходуется в полиоловом цикле, и угнетению антиоксидантной глутатионовой системы. В результате нарушается обмен миоинозитола, снижение которого ответственно за уменьшение количества фосфоинозитидов в мембране и снижение активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ азы, что сопровождается задержкой натрия, отеком, набуханием миелина, нарушением контактных соединений аксонов и дегенерацией нервного волокна. В гексозаминовом пути метаболизма глюкозы фруктозо-6-фосфат под воздействием глутаминфруктозо-6-фосфатаминотрансферазы превращается в глюкозамин-6-фосфат, а далее в уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин (УДФ-N-ацетилглюкозамин). Образующиеся конечные продукты обмена приводят к увеличению продукции ингибитора активатора плазминогена и трансформирующего ростового фактора  $\beta 1$ , а также изменяют продукцию сигнальных белков, которые препятствуют преобразованию сигнала на инсулиновом рецепторе, способствуют уменьшению активности инсулина и усугубляют устойчивость к данному гормону. Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФДГ), один из ключевых ферментов гликолиза, катализирует последовательность превращений после образования трехуглеродных фосфопродуктов. Активность ГАФДГ уменьшается при гипергликемии, и, как следствие, повышается активность двух других метаболических путей, которые практически не активны в норме, происходит активация диацилглицерол-опосредованной протеинкиназы C и синтеза конечных продуктов гликозилирования (AGE), индуцированных метилглюксалем и другими активными веществами. Гликозилированные белки, взаимодействуя с рецептором продуктов неферментативного гликозилирования (RAGE), повышают активность ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и продукцию нескольких сигнальных белков, таких как митогенактивируемая протеинкиназа, а также вазоактивных факторов, а именно эндотелина-1, цитокинов, интерлейкинов-1

и -6 (IL-1, IL-6) и альфа-фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ). Все это приводит к повышению агрегации тромбоцитов и тромбообразованию, стимуляции процессов пролиферации и склерозирования, развитию воспаления [1, 11, 21—24].

С позиций обоснованности необходимости компенсации СД 1-го типа, в последние годы придается значение сохранности функции бета-клеток, то есть секреции C-пептида, что обеспечивает снижение вариабельности гликемии (в течение дня и различных дней), являющейся каузальным фактором, определяющим активацию проявлений окислительного стресса и провоспалительных цитокинов [25].

**Активация провоспалительных цитокинов.** Роль воспаления в патогенезе ДКАН подчеркивается все чаще. Экспрессия молекул адгезии, перепроизводство цитокинов, инфильтрация фагоцитов и активация иммунной системы через толл-подобные рецепторы (TLR-2 и TLR-4) вызывают вторичное повреждение нейронов и сосудов. Характерное для СД увеличение количества традиционных циркулирующих воспалительных маркеров (C-реактивный белок, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и эндотелин-1), а также новых маркеров (рецептор активатора урокиназного плазминогена, SuPAR), которые считаются прогностическими для развития хронических диабетических осложнений, особенно ДКАН, подтверждено в нескольких исследованиях [1, 26].

**Активация окислительного стресса.** Гипергликемия и дефицит инсулина способствуют развитию метаболического стресса, в результате чего повышается образование свободных радикалов и активных форм кислорода, которые вызывают повреждение ДНК и, как следствие, чрезмерно стимулируют поли-АДФ-рибозополимеразу (PARP), которая действует путем расщепления никотинамидадениндинуклеотида (NAD<sup>+</sup>) до остатков никотинамида и АДФ-рибозы, связанных с ядерными белками. В результате этого процесса происходят истощение NAD<sup>+</sup>, изменения в транскрипции и экспрессии генов, увеличение концентрации свободных радикалов и окислителей [26]. Свободнорадикальные соединения ( $\text{O}^{\cdot -}$  и ONOO<sup>-</sup>) активируют скорость апоптоза нейроглиальных клеток, окисление ЛПНП и образование NF- $\kappa$ B, который опосредует механизмы, способствующие тромбогенной трансформации сосудистой стенки.

В настоящее время показано, что даже проходящая гипергликемия индуцирует долгосрочные эпигенетические изменения, представляющие собой преобразования генома без нарушения первичной последовательности нуклеотидов в ДНК [27]. В эксперименте на животных обнаружено, что гипергликемия вызывает деметилирование/гипометилирование ДНК, сохраняющееся даже после нормализации уровня гликемии [28]. Нарушение эпигенетических механизмов сопровождается активацией экспрессии генов с образованием белка p66Shc, что вызывает гиперпродукцию активных форм кислорода митохондриями и снижает активность антиоксидантных ферментов с развитием эндотелиальной дисфункции и активацией апоптоза нервных волокон [22].

**Дислипидемия.** Доказано, что свободные жирные кислоты являются ключевыми медиаторами воспаления и окислительного повреждения, так же как и повышение уровня триглицеридов в плазме крови или снижение холестерина ЛПВП, что коррелирует с наличием диабетической нейропатии [29].

**Сосудистые факторы.** Наряду с микроангиопатией, роль которой неоспорима с позиций нарушения микроциркуляции в нервных волокнах, значимую роль играет увеличение коагулирующей активности крови и усиление адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, приводящих к возникновению микротромбозов и окклюзий капиллярного русла с развитием ишемии, гипоксии и последующей дегенерации нервных волокон. Расстройство микроциркуляции ведет к дисфункции эндотелия и тромбоцитов, что влечет за собой снижение продукции оксида азота (NO), неблагоприятно влияющее на кровообращение нерва. Эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных релаксирующих агентов (NO) усугубляют развитие ишемии нерва.

**Аутоиммунные механизмы.** В последние годы особое внимание в патогенезе нейропатии уделяют аутоиммунным механизмам с образованием аутоантител (АТ) к *n. vagus*, симпатическим ганглиям, мозговому веществу надпочечников, инсулину. Особое значение придается АТ к инсулину, которые дают перекрестную реакцию, взаимодействуя с фактором роста нервов [24]. АТ к симпатическим ганглиям обнаружены у 20—35% пациентов с СД 1-го типа,

а их выявление ассоциировано со скинтиграфически подтвержденной сердечной симпатической дисфункцией и отклонениями сердечного ритма по данным электрокардиограммы (ЭКГ) [30]. В другом исследовании пациентов с СД 1-го типа комплементфиксирующие АТ к симпатическим ганглиям, блуждающему нерву и мозговому веществу надпочечников обнаружены у 56% пациентов и связаны с прогрессирующей дисфункцией вегетативных нервных волокон [31]. Высказывается предположение, что АТ к симпатическим ганглиям довольно специфичны для ДКАН при СД 1-го типа, а это нарушение сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [21].

**Факторы роста.** В последние годы активно изучается роль нейротропных факторов в формировании диабетической нейропатии и ДКАН. Доказано наличие дефицита нейротрофических факторов — фактора роста нервов, нейротрофина-3, инсулиноподобного фактора роста 1 и избытка мозгового нейротрофического фактора (BDNF),  $\alpha$ -фактора некроза опухоли [11, 21, 22].

В результате хронических метаболических нарушений, эндоневрального электролитного баланса, провоспалительных и аутоиммунных нарушений формируются дегенеративные и апоптотические изменения в нервных волокнах, которые могут соотноситься как причина и следствие, замыкая порочный круг формирования ДКАН.

ДКАН является следствием нарушения автономной иннервации сердца, которая представляет собой основной механизм, регулирующий вариабельность сердечного ритма (BCP) и функцию сердца. Показано, что вегетативная дисфункция, как и периферическая нейропатия, начинает развиваться дистально и прогрессирует проксимально. Блуждающий нерв, самый длинный вегетативный нерв, обеспечивает 75% от всей парасимпатической активности, поэтому самые ранние проявления вегетативной нейропатии при СД, как правило, связаны с парасимпатической денервацией. На ранних стадиях прогрессирования ДКАН наблюдается компенсаторное повышение симпатического тонуса сердца в ответ на субклиническую периферическую денервацию. Симпатическая денервация развивается позже, начиная с верхушки сердца и прогрессируя к его основанию (рис. 2).



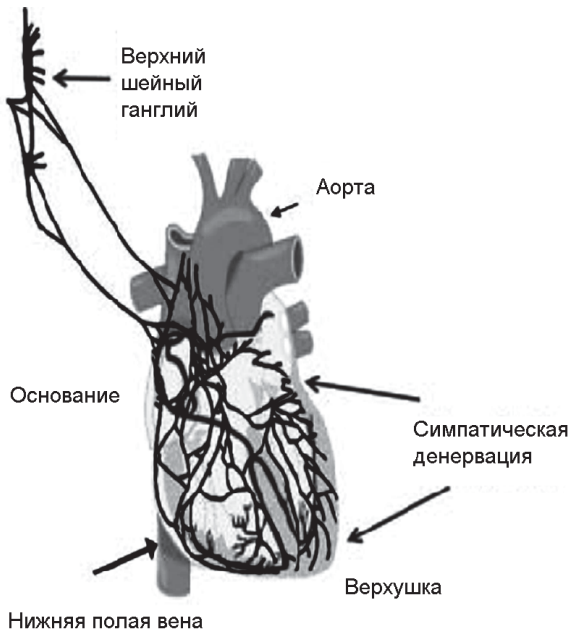


Рис. 2. Вегетативная иннервация сердца и последствия диабета. Показано, что при диабете, параллельно с развитием периферической нейропатии, которая начинается на кончиках пальцев и может прогрессировать проксимально, нейропатия, поражающая сердце, начинается на вершине желудочков и прогрессирует к основанию [Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010; 33: 434—41]

Клинические проявления ДКАН многообразны. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA), к клиническим проявлениям ДКАН относят тахикардию в покое и фиксированный сердечный ритм, снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическую гипотензию, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, интраоперационную лабильность гемодинамических показателей, безболевою ишемию миокарда. Субклинические проявления ДКАН могут выявляться через 1 год после диагностики у пациентов с СД 2-го типа и в течение 2 лет после верификации СД 1-го типа [26].

Наличие ДКАН можно оценить с помощью простых сердечно-сосудистых рефлекторных тестов и исследований ВСП, которые являются чувствительными, неинвазивными и воспроизводимыми [9, 24].

Рекомендуемое использование кардиоваскулярных рефлексов (5 стандартных тестов по Ewing) включает изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 в 1 мин), тесты Вальсальвы, Шелонга (ортостатическая проба), тест 30:15, пробу с изометрической нагрузкой. Результаты кардиоваскулярных тестов

(КВ-тест) менее надежны у пожилых пациентов (в возрасте 70 лет и более), имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС), АГ, хронические обструктивные заболевания легких и регулярно принимающих лекарственные препараты. Из всех 5 стандартных тестов диагностическая чувствительность оценки респираторной аритмии наиболее высока [1]. Кроме описанных выше тестов, в диагностике ДКАН используются исследование ВСП (анализ временных, частотных характеристик ритма), измерение скорректированного интервала Q—T и дисперсии интервала Q—T, исследование чувствительности артериальных барорефлексов, радионуклидное сканирование адренергических нейронов миокарда. Возможности применения спектра КВ-тестов отражены в таблице.

Согласно рекомендациям Toronto Diabetic Neuropathy Consensus Panel, диагностические критерии ДКАН выглядят следующим образом:

- выявление изменений одного КВ-теста свидетельствует о наличии возможной или ранней ДКАН;
- присутствие нарушений в 2 КВ-тестах указывает на определенную или подтвержденную ДКАН;
- симптоматическая или бессимптомная ортостатическая гипотензия в сочетании с нарушенными КВ-тестами трактуется как тяжелая, прогрессирующая стадия ДКАН и ассоциируется с прогрессивным ухудшением прогноза для больных СД [8, 32].

На рис. 3 представлена схема оценки различных стадий и потенциальных клинических проявлений ДКАН.

Диагностику ДКАН рекомендуется проводить у пациентов с наличием микрососудистых и нейропатических осложнений, с симптомами или признаками ССЗ, а также у пациентов с бессимптомными гипогликемиями. Своевременная диагностика ДКАН может иметь важные клинические последствия, поскольку она является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности, аритмии, безболевой ишемии, АГ и других сердечно-сосудистых нарушений [20, 30, 33—35].

Анализ исследований по оценке связи ДКАН и кардиоваскулярных рисков свидетельствует о том, что распространенность АГ увеличивается со степенью тяжести ДКАН (от 3,6% у пациентов без ДКАН до 36,4% у лиц с тяжелой

## Рекомендации по использованию кардиоваскулярных тестов\*

Тест	Клиническая диагностика	Конечная точка в клинических исследованиях
Тесты с определением сердечно-сосудистого ритма	Да	Да
Тест на ортостатическую гипотензию	Да	Нет (низкая чувствительность)
Определение интервала Q—Т	Да (дополнительная информация и стратификация риска)	Нет (низкая чувствительность)
Амбулаторный мониторинг артериального давления	Да (стратификация риска)	Нет (низкая чувствительность)
Анализ вариабельности сердечного ритма	Да (дополнительная информация на ранних стадиях и стратификация риска)	Да
Исследование барорефлекторной чувствительности	Нет (дополнительная информация на ранних стадиях и низкая активность, но низкая доступность)	Да
Сцинтиграфические исследования	Нет (низкая доступность, ограниченная стандартизация)	Да
Исследование симпатической активности мышечных нервов	Нет (низкая доступность, ограниченное число результатов)	Возможно (используется в исследованиях модификации образа жизни при ожирении)

\*Здесь и на рис. 3: Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27: 639—53.

ДКАН), что позволяет назвать ДКАН независимым фактором риска АГ [30], а 5-летняя смертность в 3 раза выше у пациентов с ДКАН, чем у пациентов без нее [36]. С момента появления первых клинических признаков нарушения автономной иннервации сердца у пациентов с СД ожидаемая смертность в течение 5—6 лет может достигать 56%. Ее причинами чаще всего являются внезапная остановка сердца, нарушения ритма и апноэ во сне [37]. По данным исследования EURODIAB, проведенного у 2787 пациентов с СД 1-го типа, ДКАН является наиболее жестким предиктором смерти при

7-летнем наблюдении, превышающим значения традиционных факторов риска сердечно-сосудистой смертности. Это объясняется увеличением числа случаев бессимптомного инфаркта миокарда, повышенной смертности после инфаркта миокарда, удлинением интервала Q—Т, приводящем к повышенному риску внезапной сердечной смерти и опосредованному нефропатией риску развития ССЗ [38, 39]. К аналогичным выводам пришли и в исследовании Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD), проведенном у 1123 пациентов с СД 2-го типа [40], и метаанализе 15 исследований [35].

Снижение ВСП, как маркера вегетативной дисфункции, имеет тяжелые последствия, так как сопровождается прогрессированием коронарного атеросклероза, увеличением смертности, не зависящей от сердечно-сосудистых факторов риска у разных групп населения, в том числе с преддиабетом и манифестным СД [35]. Пациенты со сниженной ВСП имеют более высокий уровень общей смертности, который снижается после корректировки обычных сердечно-сосудистых факторов риска, но все равно отношение риска составляет 2,5 (0,9—6,8,  $p=0,071$ ) по сравнению с пациентами с нормальной ВСП [33].

Потенциальная связь между ДКАН и смертностью при СД 1-го типа изучена в исследовании M. S. Sampson и соавт., которые провели анализ смертности у пациентов с аномальной

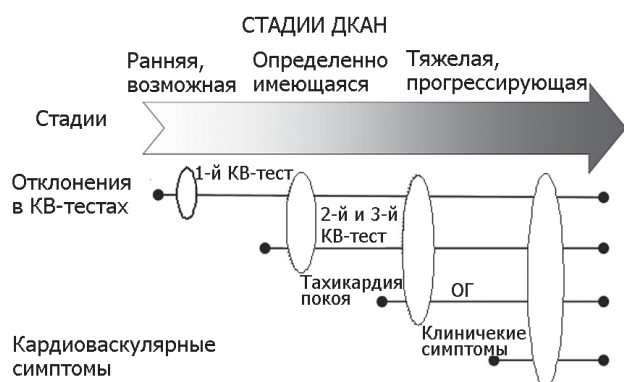


Рис. 3. Стадии кардиальной автономной нейропатии: ОГ — ортостатическая гипотензия; клинические симптомы — нарушенная толерантность к физической нагрузке, «немая» ишемия, интраоперационная лабильность

ВСР. В результате отмечен более высокий (в 2,6 раза) уровень смертности в группе пациентов с ДКАН (20 из 73 против 4 из 38). Однако при дальнейшем анализе избыточный риск отнесен исключительно к пациентам, которые имели клинические симптомы ДКАН. У пациентов без клинических симптомов, но с аномальной ВСР, показатели смертности практически идентичны показателям в группе без ДКАН, а у пациентов с клиническими проявлениями ДКАН уровень смертности в 3,5 раза превышал значения, выявленные в группе пациентов без ДКАН [41]. В исследовании MONICA/KORA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease/ Cooperative Research in the Region of Augsburg) при сравнении когорт пациентов с СД и без него в возрасте 55—74 года удлинение скорректированного интервала Q—T, но не повышение его дисперсии, является независимым предиктором 2—3-кратного повышения риска смерти в обеих когортах. В то же время низкая ВСР во время спонтанного дыхания связана с повышением смертности при СД, но не в когорте без СД [34]. Полученные данные позволяют оценить нарушение ВСР как сильный, независимый предиктор повышенной смертности в целом и после острого инфаркта миокарда [10, 32, 23].

Важным фактом является то, что повышение риска смерти ассоциировано с частотой гипогликемических эпизодов, так как при ДКАН нарушается нормальный гормональный и автономный ответ на гипогликемию, что может вызывать аритмии и внезапную смерть [14, 23]. Результаты, полученные в исследовании ACCORD и приведшие к изменению парадигмы строгого контроля гликемии с достижением нормальных показателей HbA<sub>1c</sub>, подтвердили связь ДКАН и высокой частоты смерти по причине сердечно-сосудистой патологии. В этом исследовании после проведенной корректировки данных летальный исход у пациентов с ДКАН регистрировался в 1,55—2,14 раза чаще, чем без ДКАН [20]. При этом отмечено, что у пациентов с ДКАН были зарегистрированы аналогичные исходы в группах интенсивного и стандартного контроля гликемии [20].

В качестве фактора риска ДКАН рассматривается микроальбуминурия, также ассоциированная с повышением риска смерти [42]. Некоторыми авторами ДКАН рассматривается как независимый предиктор долгосрочного риска

раннего прогрессирующего снижения функции почек при СД 1-го типа [43].

В настоящее время активно обсуждается связь между ДКАН и нарушениями дыхания во сне. Эпидемиологические данные, полученные в различных исследованиях, демонстрируют высокую распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) (от 23 до 77%) у пациентов с СД 2-го типа, имеющих проявления ДКАН, и свидетельствуют о наличии связи между этими патологическими проявлениями [44—46]. Пациенты с СОАС имеют повышенный риск развития стенокардии, заболеваний коронарных артерий, аритмий и внезапной смерти, то есть тех факторов, которые определяют исход при ДКАН [45]. Результаты, полученные в Висконсинском когортном исследовании сна, указывают на достоверную положительную корреляцию между СОАС и развитием АГ [47]. В исследовании здоровья сердца и сна (Sleep Heart Health Study) была установлена взаимосвязь дыхательных расстройств во сне со всеми случаями смертей и особенно смертей, связанных с ИБС [48]. Отмечается большая частота встречаемости ИБС, инфаркта миокарда, инсульта и СД 2-го типа у пациентов с нарушениями дыхания во время сна. В то же время необходимы дальнейшие исследования и для выявления аналогичных закономерностей при СД 1-го типа, так как, несмотря на интерес к проблеме особенностей нарушений сна при СД 1-го типа (оценка цикла сна бодрствования и респираторных нарушений сна), полученные результаты демонстрируют, что СОАС более распространен у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с лицами без СД [49, 50]. Проведенные исследования показали, что СОАС при СД 1-го типа с нормальным индексом массы тела может быть связан с ДКАН, которая оказывает определенное влияние на механизмы вентиляции [6, 51, 52].

Таким образом, ДКАН является фактором сердечно-сосудистого риска, а оценка наличия ДКАН может быть использована для стратификации этих рисков у пациентов с ССЗ и без них. Продолжаются исследования по выявлению новых потенциальных механизмов, участвующих в развитии ДКАН и инициирующих каскад патологических нарушений, приводящих к летальному исходу. В настоящее время также необходимо проведение дополнительных исследований для лучшего понимания взаимодействия СОАС



и ДКАН у пациентов с СД 1-го типа, их влияния на контроль диабета и развитие его осложнений, возникновение кардиоваскулярных рисков и патологических нарушений, приводящих к летальному исходу.

#### Контактная информация

Холупко Наталья Владимировна — врач-эндокринолог.  
РНПЦ радиационной медицины и экологии человека.  
Ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель.  
Сл. тел. 8(0232) 38-99-18.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. В. Х., Т. В. М.  
Сбор и обработка материала: Н. В. Х., Я. Л. Н., М. Г. Р.  
Написание текста: Н. В. Х., Я. Л. Н.  
Редактирование: Т. В. М., М. Г. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vinik A. I., Erbas T., Casellini C. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J. Diabet. Invest.* 2013; 4(1): 4—18.
- Строков И. А., Зилов А. В., Фокина А. А., и др. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия. *Лечебное дело.* 2013; 1:49—54. [Strokov I. A., Zilov A. V., Fokina A. A. i dr. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes. *Lechebnoe delo.* 2013; 1: 49—54. (in Russian)]
- Vinik A. I., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 117: 279—94.
- The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia.* 1998; 41: 416—23.
- Kennedy W. R., Navarro X., Sutherland D. E. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology.* 1995; 45(4): 773—80.
- Fisher V. L., Tahrani A. A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabet. Metab. Syndrome Obes.* 2017; 10: 419—34.
- Валеева Ф. В., Шайдуллина М. Р. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет.* 2009; 4: 56—60. [Valeyeva F. V., Shaidullina M. R. Diagnosis of diabetic autonomous cardioneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Sakharny diabet.* 2009; 4: 56—60. (in Russian)]
- Low P. A., Benrud-Larson L. M., Sletten D. M., et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabet. Care.* 2004; 27: 2942—7.
- Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabet. Metab. Res. Rev.* 2011; 27: 639—53.
- Serhiyenko V. A., Serhiyenko A. A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J. Diabet.* 2018; 9(1): 1—24.
- Vuckovic-Rebrina S., Barada A., Smircic-Duvnjak L. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia Croatica.* 2013; 42(3): 73—9.
- Pop-Busui R., Braffett B. H., Zinman B., et al. *outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study.* *Diabet. Care.* 2017; 40(1): 94—100.
- Ziegler D., Behler M., Schroers-Teuber M., et al. Near-normal glycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open* 2015; 5: e006559.
- Мохорт Т. В. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия. *Медицинские новости.* 2012; 6: 41—46. [Mokhort T. V. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Meditsinskie novosti.* 2012; 6: 41—6. (in Russian)]
- Hansen C. S., Jensen J. S., Ridderstrele M., et al. Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J. Diabet. Compl.* 2017; 31(1): 202—8.
- Dimova R., Tankova T., Chakarova N. Vitamin D in the spectrum of prediabetes and cardiovascular autonomic dysfunction. *J. Nutr.* 2017; 147(9): 1607—15.
- Иванов Д. А., Расторгуева Т. А., Гнусаев С. Ф. и др. Роль дефицита магния в формировании диабетической автономной кардиальной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2009; 5: 70—5. [Ivanov D. A., Rastorguyeva T. A., Gnusayev S. F. i dr. Role of magnesium deficiency in the development of diabetic cardiacautionic neuropathy in children with type 1 diabetes. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2009; 5: 70—5. (in Russian)]
- Dafaalla M. D., Nimir M. N., Mohammed M. I., et al. Risk factors of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Open Heart.* 2016; 3(2): e000336.
- Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet. Med.* 2002; 19(11): 900—9.
- Pop-Busui R., Evans G. W., Gerstein H. C., et al. Action to control cardiovascular risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabet. Care.* 2010; 33(7): 1578—84.
- Fleischer J. Diabetic autonomic imbalance and glycemic variability. *J. Diabet. Sci. Technol.* 2012; 6(5): 1207—15.
- Дедов И. И., Шестакова М. В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив.* 2015; 10: 4—10. [Dedov I. I., Shestakova M. V. The metabolic memory phenomenon in predicting the risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 10: 4—10. (in Russian)]
- Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabet. Care.* 2010; 33: 434—41.
- Edwards J. L., Vincent A., Cheng T., Feldman E. L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol. Ther.* 2008; 120(1): 1—34.
- Hirsch I. B. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabet. Care.* 2015; 38(8): 1610—4.
- Albers J. W., Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2014; 14(8): 473.



27. Cooper M. E., Assam El-Osta. *Epigenetics mechanisms and implications for diabetic complications.* *Circ. Res.* 2010; 107: 1403—13.
28. Cencioni C., Spallotta F., Greco S., et al. *Epigenetic mechanisms of hyperglycemic memory.* *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014; 51: 155—8.
29. Verrotti A., Prezioso G., Scattoni R., Chiarelli F. *Autonomic neuropathy in diabetes mellitus.* *Front. Endocrinol.* 2014; 5: 205.
30. Schnell P., et al. *Type 1 diabetes and cardiovascular disease.* *Cardiovasc. Diabetol.* 2013; 12: 156.
31. Granberg V., Ejksjaer N., Peakman M., Sundkvist G. *Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy.* *Diabet. Care.* 2005; 28(8): 1959—64.
32. Vinik A. I., Ziegler D. *Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy.* *Circulation.* 2007; 115: 387—97.
33. Lykke J. A., Tarnow L., Parving H. H., et al. *A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes.* *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2008; 68: 654—9.
34. Ziegler D., Zentai C. P., Perz S., et al. *Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study.* *Diabet. Care.* 2008; 31: 556—61.
35. Maser R. E., Mitchell B. D., Vinik A. I., et al. *The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a metanalysis.* *Diabet. Care.* 2003; 26: 1895—901.
36. Akif Serhat Balcoglu, Haldun Muderrisoglu. *Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment.* *World J. Diabet.* 2015; 6(1): 80—91.
37. Стаценко М. Е., Туркина С. В. *Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных сахарным диабетом 2-го типа: фокус на нерешенные проблемы.* *Архивъ внутренней медицины.* 2013; 3(11): 57—62. [Statsenko M. E., Turkina S. V. *Diabetic autonomic cardiac neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: focus on unsolved problems.* *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2013; 3(11): 57—62. (in Russian)]
38. Witte D. R., Tesfaye S., Chaturvedi N., et al. *For the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus.* *Diabetologia.* 2005; 48: 164—71.
39. Soedamah-Muthu S. S., Chaturvedi N., Witte D. R., et al. *EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS).* *Diabet. Care.* 2008; 31: 1360—66.
40. Vinik A. I., Maser R. E., Ziegler D. *Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease?* *Diabet. Care.* 2010; 33 (7): 1688—90.
41. Sampson M. J., Wilson S., Karagiannis P., et al. *Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics.* *QJ. Med.* 1990; 75: 635—46.
42. Beijers H. J., Ferreira I., Bravenboer B., et al. *Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality: evidence for distinct pathways: the Hoorn Study.* *Diabet. Care.* 2009; 32(9): 1698—703.
43. Orlov S., Cherney D. Z., Pop-Busui R., et al. *Cardiac autonomic neuropathy and early progressive renal decline in patients with nonmacroalbuminuric type 1 diabetes.* *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1136—44 (abstract).
44. West S. D., Nicoll D. J., Stradling J. R. *Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes.* *Thorax.* 2006; 61: 945—50.
45. Seetho I. W., Wilding J. P. H. *Sleep-disordered breathing, type 2 diabetes and the metabolic syndrome.* *Chron. Respir. Dis.* 2014; 11(4): 257—75.
46. Rasche K., Keller T., Tautz B., et al. *Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes.* *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15(II): 152—6.
47. O'Connor G. T., Caffo B., Newman A. B., et al. *Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the sleep heart health study.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 1159—64.
48. Punjabi N. M., Caffo B. S., Goodwin J. L., et al. *Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study.* *PLoS Med.* 2009; 6: 1—9.
49. Villa M. P., Multari G., Montesano M., et al. *Sleep apnoea in children with diabetes mellitus: effect of glycaemic control.* *Diabetologia.* 2000; 43: 696—702.
50. Reutrakul S., Thakkinstian A., Anothaisintawee T., et al. *Sleep characteristics in type 1 diabetes and associations with glycemic control: systematic review and meta-analysis.* *Sleep Med.* 2016; 23: 26—45.
51. Janovsky C. C., Rolim L. C., De Sa J. R., et al. *Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients.* *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014; 5: 119.
52. Sanders M. H., Givelber R. *Sleep disordered breathing may not be an independent risk factor for diabetes, but diabetes may contribute to the occurrence of periodic breathing in sleep.* *Sleep Med.* 2003; 4(4): 349—50.

Поступила 06.03.2019.

Принята к печати 29.03.2019.



Ю. К. АБАЕВ

## ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Охарактеризованы исторические аспекты, этические требования к проведению клинических испытаний в соответствии с принципами доказательной медицины. Освещена роль комитета по этике в экспертной оценке клинических испытаний. Приведен текст Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

**Ключевые слова:** клинические испытания, этические требования, экспертиза, доказательная медицина, Хельсинкская декларация.

*The historic aspects as well as ethic requirements to performing clinical researches are characterized taking into account principles of the evidence-based medicine. The role of the ethic committee for expert estimation of clinical trials is described. The text of the World Medical Association Declaration of Helsinki is presented.*

**Key words:** clinical trials, ethic requirements, expertise, evidence-based medicine, World Medical Association Declaration of Helsinki.

HEALTHCARE. 2019; 5: 38—50.

ETHIC PROBLEMS OF CLINICAL RESEARCHES

Yu. K. Abayev

Развитие медицинской науки и практики неизбежно связано с исследованиями на людях. При этом методология изучения взаимосвязей, отражающих различные уровни патологии, должна отвечать требованиям системного анализа и доказательной медицины. Как бы мы ни пытались ограничиться опытами *in vitro* и экспериментами на животных, их результаты невозможно непосредственно перенести на человека. Понимание этого заставило человечество искать ту грань, которая разделяет «преступное экспериментирование на людях» и необходимый научно-исследовательский процесс [1—3].

В XIX в. ряд исследователей в Европе пытались сформулировать этические принципы биомедицинских экспериментов на людях. В 1900 г. вступил в силу документ под названием «Prussian Directive», а в 1931 г. — «German Circular». Последний широко использовался в ходе Нюрнбергского процесса в 1946—1947 гг. Будучи в целом прогрессивным для своего времени, «German Circular» не выполнил своей задачи и не предотвратил преступления нацистских врачей, ставивших опыты на заключенных концентрационных лагерей. После окончания Нюрнбергского процесса в 1947 г. появился документ, регламентирующий проведение биомедицинских исследований на людях. Он известен под названием Нюрнбергского кодекса (Nuremberg Code) [4—6].

Дальнейший прогресс в этой области связан со Всемирной медицинской ассоциацией (ВМА), образованной в 1946 г. В 1953 г. впервые принята идея о необходимости разработки этических правил экспериментов на людях. На 8-й Генеральной Ассамблее ВМА в Риме в 1948 г. была принята резолюция «Принципы проведения исследований и экспериментов», в основу которой был положен Нюрнбергский кодекс, а в 1961 г. этический комитет ВМА сформулировал проект Кодекса этики при проведении экспериментов на людях и представил его на 16-й Генеральной Ассамблее в Рио-де-Жанейро. После всестороннего обсуждения этого проекта 18-я Генеральная Ассамблея ВМА в 1964 г. в Хельсинки приняла документ как окончательный. В настоящее время он известен под названием Хельсинкская декларация (см. ниже) [7—9].

В последние годы растет число клинических исследований, которые проводятся в соответствии с международными стандартами качественной клинической практики — Good Clinical Practice (GCP). Клиническими исследованиями называются любые испытания лекарственных средств, изделий медицинского назначения, медицинской техники и т. д., проводимые в соответствии со специальной программой (протоколом), определяющей цели, задачи, методологию, критерии включения и исключения

и прочее с участием добровольцев — здоровых и больных людей [10].

Клинические исследования лекарственных средств являются обязательным этапом в процессе разработки и внедрения в медицинскую практику новых препаратов. Именно они дают основные сведения об эффективности, безопасности и фармакологических взаимодействиях, на их результатах основываются принципы применения препаратов в медицинской практике. Поэтому к клиническим исследованиям лекарственных средств предъявляют особенно строгие требования, сформулированные в положениях GCP. Соответствие этим требованиям обеспечивает «доказательную базу» результатам клинических испытаний и позволяет с обоснованной уверенностью полагаться на полученные результаты [11].

В сентябре 2004 г. члены Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE, [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) опубликовали редакционную статью, посвященную необходимости регистрации всех без исключения клинических испытаний. Цель данного заявления — создание всеобъемлющей и доступной базы данных клинических испытаний, что, по мнению редакторов, позволит сказать «спасибо» тысячам добровольных участников, не побоявшихся риска и принявших участие в исследованиях. Эти люди должны знать о том, что информация, полученная в результате их альтруистических поступков, облегчит принятие решений по вопросам лечения больных, а также о том, что при необходимости их собственное лечение будет продолжаться с учетом всех имеющихся доказательств, а не только тех фактов, о которых авторы решили сообщить, или тех, которые редакторы журналов решили опубликовать [12, 13].

ICMJE — не единственная организация, которая преследует такие цели. На заседаниях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Нью-Йорке, Мехико и Женеве также говорилось о необходимости создания единых мировых стандартов, касающихся информации, которую обязаны предоставлять авторы контролируемых исследований. В настоящее время правительства разных стран начинают подводить под это положение правовую основу. Например, в 2005 г. Конгресс США разработал Акт об открытом доступе к результатам клинических испытаний (Fair Access to Clinical Trials),

значительно ужесточающий требования к их регистрации [6, 14].

Однако не требуют регистрации испытания, целью которых является оценка риска развития серьезных токсических эффектов, которые не были выявлены ранее, а также определение фармакокинетики лекарственного средства. С другой стороны, общественность должна быть информирована о результатах тех исследований, которые содержат обоснованную информацию о клинической эффективности или побочных эффектах препарата. Регистрации подлежат все испытания, основной задачей которых является изменение или подтверждение существующей клинической практики [15—17].

Основная цель создания регистров клинических испытаний — улучшение здоровья населения. Основная задача — обеспечение любому желающему доступа к основным результатам клинических испытаний, могущих повлиять на принятие медицинского решения.

Этические проблемы научного медицинского эксперимента уже не одно десятилетие привлекают внимание общественности. Именно они обсуждаются в печати и ставятся в повестку дня конференций. «Опыты на людях» являются одной из любимых тем прессы, а богатая живописными деталями история медицины дает бесконечные возможности для манипулирования образом врача-экспериментатора. Сегодня он представляется сколь важной, столь и уязвимой фигурой. В этом отечественная медицина и общество как бы повторяют путь развития мировой биомедицинской этики, которая в первую очередь наиболее детально изучала и регламентировала экспериментальные исследования на людях.

До настоящего времени наблюдается непонимание разницы между этическими требованиями к эксперименту на человеке и технологией эксперимента. Технология рандомизированных клинических испытаний состоит в наблюдении за пациентами, получающими разное лечение в двух группах или более. При этом пациенты распределяются в группы с помощью метода рандомизации, и, насколько позволяют условия эксперимента, они не знают, какое именно лечение получают. Технология описывается в руководствах по клинической эпидемиологии и специальных руководствах, посвященных рандомизированным клиническим испытаниям. Этические требования исходят из

правил обоснованности эксперимента и добровольности участия в нем людей [18, 19].

Развитие контролируемых клинических испытаний в сравнении с другими клиническими исследованиями сопряжено с этическими проблемами, которые не всегда легко выявить, и поведенческими трудностями, которые врачам не всегда легко преодолеть. С одной стороны, общеизвестно, что рандомизированные контролируемые испытания должны проводиться тогда, когда для некоторого заболевания отсутствует эффективное лечение и предложено новое или когда неизвестно, имеет ли одно лекарство (новое или старое) преимущества перед другим, отличающимся от него по эффективности или безопасности. С другой стороны, при всей очевидности этого приходится сталкиваться с некорректно организованными исследованиями. Например, в том случае, когда для данного заболевания разработано лечение, пусть и недостаточно эффективное, лицам контрольной группы не следует назначать плацебо, они должны получать принятое лечение. Между тем исследования с неоправданным лишением пациентов лечения в контрольной группе не являются редкостью. В частности, испытания новых ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента нередко проводились в сравнении с плацебо [20—22].

Применение плацебо-контроля при испытаниях лекарственных средств для лечения болезней, применительно к которым уже есть эффективное лечение, не является только следствием заблуждения исследователей. Дело еще и в том, что для получения разрешения на производство и продажу нового лекарства от государственного агентства производитель должен представить результаты испытаний, демонстрирующих статистически достоверное различие с эффектом лечения в контрольной группе. Получить достоверное различие с результатами умеренно эффективного лечения труднее, чем с данными при отсутствии лечения вообще. Можно получить данные, подтверждающие, что эффект нового лечения не отличается от эффекта существующего лечения, однако иногда и это нелегко [23—25].

Затруднения могут быть связаны с необходимостью увеличить численность людей, включаемых в испытание. Применение плацебо-контроля позволяет сократить расходы на ис-

пытание. Экономия принадлежит производителю, но возникает за счет больных. Во-первых, пациентов, которые не получили лечения в контрольной группе. Во-вторых, пациентов, которые окажутся позднее перед выбором из большого числа препаратов, каждый из которых действует (отличается от плацебо). В том случае, когда для данного заболевания нет лечения с известной эффективностью, применение плацебо необходимо [26—28].

Неоправданный отказ от плацебо-контроля может быть связан с тем, что врачи, верящие в предлагаемый метод лечения, могут быть морально не готовы к «лишению» пациентов лечения в ходе рандомизированного контролируемого испытания. Если врач верит в то, что антиаритмическими средствами можно предотвратить катастрофические нарушения ритма при остром инфаркте миокарда, ему трудно согласиться с тем, чтобы часть пациентов была лишена этой профилактики. В результате долгие годы пациенты подвергаются потенциально вредному вмешательству, до той поры, пока в рандомизированных контролируемых испытаниях все же не будет показан вред от него [29—32].

Желание врачей, предлагающих сначала испытать новое лечение хотя бы на небольшой группе пациентов «без контроля», кажется оправданным. При этом, естественно, результат оказывается преувеличенным. Так обычно бывает при использовании «исторического» контроля, то есть при сопоставлении новой практики с существовавшей до этого. После испытания без контрольной группы врачу трудно согласиться с необходимостью рандомизированного контролируемого испытания, поскольку он уже «видит» результаты. Поэтому есть только один способ правильно начинать испытание нового средства — сразу «рандомизировать» первого поступающего пациента в экспериментальную или контрольную группу [14, 33, 34].

Когда в ходе исследования оказывается, что летальность в группе пациентов, получающих новое лечение, превышает летальность в контрольной группе, возникает обратная ситуация. Трудно удержаться от того, чтобы прервать испытание. В рандомизированных контролируемых испытаниях такое решение приходится принимать часто. С другой стороны, если оказывается, что испытываемое средство высокоэффективно, то неэтично лишать пациентов



контрольной группы доступа к нему. В результате есть немало примеров контролируемых клинических испытаний, в которых экспериментаторам казалось, что результат достигнут, и они считали неэтичным лишать пациентов одной из групп лечения или, наоборот, продолжать лечение. Исследование завершали, а позднее критики утверждали, что исследование следовало бы продолжить, поскольку численность пациентов была недостаточно велика, а уровень статистической достоверности, хотя и достигнут, желательно иметь более высокий [35, 36].

Проблема проведения эксперимента на достаточной по численности группе людей является фундаментальной для этики исследований. Если людей будет задействовано мало, то статистически достоверный результат не будет достигнут и возможный риск для участвующих в исследовании окажется неоправданным. Если включить в исследование людей больше, чем необходимо, то потенциальному риску подвергнутся больше людей, чем нужно. К сожалению, до сих пор приходится встречаться с «планированием» исследования «на авось», когда численность включаемых в исследование людей определяется на глазок, вне связи с размером ожидаемого различия между сравниваемыми группами [37—39].

Иногда планируются исследования, которые в принципе не могут привести к обнаружению статистически достоверного различия, поскольку необходимое число пациентов никогда нельзя будет включить в исследование. Лекарство, способное снизить летальность от инфаркта миокарда на 10%, при его применении в большой стране, например в России или Великобритании, может отсрочить смерти десятков тысяч людей. Но для того, чтобы обнаружить в эксперименте этот эффект с достоверностью 90% (вероятность ошибки второго рода не более 10%), надо в экспериментальную и контрольную группы включить не менее чем по 10 000 пациентов [2, 23, 33, 40].

Дилемма численности испытуемых является фундаментальной для медицинского эксперимента, но лишь в практике рандомизированных контролируемых испытаний было найдено ее стандартное решение. Ныне при планировании контролируемых исследований должна быть рассчитана численность испытуемых, необходимая для демонстрации ожидаемого эффекта с заданным уровнем достоверности. Это

планирование должны проверять научные контрольные инстанции (кафедральное совещание, ученый совет) и этические — контрольный этический комитет, создаваемый для контроля над этикой планируемых и продолжающихся экспериментов на людях [4, 9, 29].

Методология контролируемых клинических испытаний и способы разрешения этических коллизий самим ходом прогресса медицины призваны продемонстрировать в открытом диалоге с общественностью способность медицины разработать приемлемое решение проблем. Существующие этические правила, применяемые в контролируемых клинических испытаниях, являются столь строгими, что не просто исключают злоупотребления, но и накладывают ограничения на само существование исследований. Например, поскольку наличие информированного согласия пациента или его законного представителя являются обязательным условием для включения в эксперимент, до сих пор в соответствии с правилами было невозможно проводить контролируемые исследования при острых катастрофических состояниях. Эффективность многих вмешательств в реаниматологии до сих пор не проверена в рандомизированных контролируемых испытаниях [1, 16, 26].

Для того чтобы разрешить эту проблему, Администрация по контролю над лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA) в 1997 г. приняла документ о разрешении такого рода контролируемых испытаний без получения информированного согласия пациента или его представителя. Это решение является лишь ответом на давно поднимаемые вопросы, но задержка с решением отражает понимание информированного согласия как принципиального условия. Отвергая его даже в таких особых случаях, регулирующий орган отходит от принципов Нюрнбергского кодекса, определявших весь прогресс в этой области в последние десятилетия [6, 14].

Известно, что длительность и сложность процесса рандомизированных контролируемых испытаний являются аргументом против таких испытаний, когда речь заходит о продвижении лекарств, представляющихся «спасительными». Люди, незнакомые с существом рандомизированных контролируемых испытаний, требуют упрощенных, ускоренных испытаний. Между тем с помощью метаанализа выявлено, что

результаты даже надежных рандомизированных контролируемых испытаний далеко не всегда своевременно включаются в медицинскую практику. Например, несмотря на то что эффективность стрептокиназы при остром инфаркте миокарда была показана в 1973 г., ее стали рекомендовать как обычное средство лечения инфаркта лишь в 1987 г., а в некоторых странах она была разрешена к применению только в 1988 г. При этом испытания стрептокиназы после 1973 г. не привели к изменению оценки величины эффекта. Снижение летальности при применении этого препарата составляет примерно 20%. Можно утверждать, что несвоевременное включение в медицинскую практику эффективных по данным рандомизированных контролируемых испытаний методов лечения и применение врачами методов, эффективность которых не доказана в подобных испытаниях, — важные этические проблемы медицинской практики [2, 8, 11].

История рандомизированных клинических испытаний сопряжена с развитием этического регулирования еще в одном направлении — раскрытия конфликта интересов. Конфликтом интересов называют существование у врача заинтересованности (ответственности), например, не только перед пациентом, но и перед работодателем. Открытое признание конфликта интересов обычно снимает подозрения в недобросовестном принятии решений. В практике рандомизированных клинических испытаний возможен конфликт интересов в случае, если исследователь имеет финансовые или деловые связи с производством лекарства (аппарата) или конкурентом. Возможность такого конфликта интересов привлекала внимание прежде всего редакторов международных журналов. Они стали требовать от авторов статей раскрытия своих интересов. Нетрудно заметить, что такой конфликт легко скрыть от редакции, но он раскрывается читателями журнала, что в итоге может нанести существенный ущерб недобросовестному исследователю. Почти каждый год опыт ведущих журналов дает примеры раскрытия конфликта интересов у врачей, отстаивающих определенное лекарство или критикующих его.

С сожалением приходится признать, что не все отечественные журналы используют практику опубликования мест работы и адресов авторов, источников их финансирования и раскрытия конфликтов интересов. Привлечение инст-

ранных средств из разного рода фондов в этой области приносит новое в нашу научную жизнь. Поскольку фонды прямо устанавливают условия финансирования упоминание их поддержки при опубликовании, постольку первыми статьями, появляющимися в журналах с раскрытием источника финансирования, оказываются статьи о результатах контролируемых испытаний, поддержанных иностранными фондами [10].

В развитых странах в отношении обнародования результатов исследований установился стандарт: исследователь не оповещает общественность о результатах, полученных в ходе работы, до того, как сообщение не получит рецензию в профессиональном научном журнале, одобрено, доработано и журнал не объявит о содержании своего номера, например, накануне выхода из печати. Именно поэтому об удаче с клонированием овцы в Шотландии мир узнал только в феврале 1997 г., когда она была уже взрослой.

Подобный стандарт поведения применительно к рандомизированным контролируемым испытаниям выражается в том, что до момента завершения анализа данных и рассмотрения их уполномоченным комитетом, эти промежуточные или окончательные данные не обнародуются (не публикуются). К сожалению, этические правила обнародования результатов остаются не общепринятыми в научном сообществе, чем пользуются неразборчивые журналисты. В результате возникают сенсации вроде сообщений об изготовлении вакцины против вируса Эбола или о способах лечения СПИДа. Подобного рода сенсации, традиционно эксплуатирующие мотив «национального успеха», в результате наносят облику национальной науки тяжелый урон [14].

Распространение контролируемых клинических испытаний в странах СНГ связано с «освоением» этого метода исследования, включением его в отечественный научный, культурный и социальный контекст. Поскольку контролируемые клинические испытания являются дорогостоящими исследованиями, они нередко оплачиваются зарубежными производителями лекарств. Производители предлагают специалистам договоры, которые являются «стандартными» для зарубежного спонсора, и обычно эти договоры подписываются без оговорок. Между тем некоторые их положения не бесспорны. Например, обычно включаемое в них положение о том, что результаты испытания могут быть

опубликованы только с согласия производителя, считается неприемлемым университетами США, поскольку оно может обязывать врача умалчивать о неблагоприятном для производителя результате испытания по требованию производителя. Известны примеры подобного рода действий, предпринятых производителями лекарств [7, 10].

Формирование отечественного рынка лекарств неразрывно связано с поступлением на него новых лекарственных средств. К сожалению, быстрое проникновение на отечественный рынок зарубежных производителей лекарств не сопровождалось столь же быстрым освоением медицинскими профессионалами страны «технических» и этических норм. Например, врачи не считают зазорным получать от производителей «стартовые» малые бесплатные партии препаратов. Такие подарки имеют лишь одну цель — «приучение» врачей к предлагаемому препарату.

Обычно объектом таких воздействий для продвижения на рынок избираются авторитетные специалисты, способные своим «положительным» отзывом о препарате или публикацией результатов неконтролируемого испытания повлиять на массы доверяющих им врачей. «Побочным эффектом» подобных подарков малых партий препаратов стали многочисленные публикации статей в отечественных журналах, содержащих результаты «апробирования», испытания многих импортных препаратов на малых группах пациентов, как правило, без контрольной группы. Подобного рода неконтролируемые «испытания» в эпоху, олицетворяющую в медицине развитие рандомизированных контролируемых испытаний, наносят ущерб облику специалистов, проводящих такие «испытания», медицинской практике, в конечном счете даже производителям, оплачивающим некорректные «испытания» [2, 4].

В Хельсинкской декларации провозглашено право участников на гарантию их прав и свобод, зафиксирован важнейший принцип — признание врачами-исследователями необходимости контроля этической стороны клинических исследований, вопросов соблюдения прав и интересов испытуемых со стороны общественности в лице независимых комитетов по этике. В странах Западной Европы, США и Японии сложились системы этической экспертизы клинических испытаний — одобрения протоколов планируемых исследований комитетами по этике, взаимодей-

ствия этих организаций с исследователями в процессе проведения испытания. Более того, исследования, проведенные без соблюдения принципов указанной декларации, рекомендовалось не принимать к рассмотрению и публикации [18].

На международном уровне был принят целый ряд документов, регламентирующих клинические исследования. В Женеве в 1993 г. приняты Международные этические правила биомедицинских исследований с включением идей Совета международных организаций по медицинской науке. В Страсбурге (Франция) в 1996 г. принята Конвенция по защите прав человека и человеческого достоинства применительно к биологии и медицине. В Брюсселе в 1997 г. приняты Рекомендации Европейского этического комитета Европейского форума GCP.

В наших условиях рутинная практика этической экспертизы в соответствии с международными нормами в том виде, в котором она может отвечать современным требованиям качества и технологиям клинических испытаний, только складывается. Создание комитетов по этике и придание им решающих функций санкционирования клинических испытаний можно рассматривать как общественную нагрузку на усиливающуюся критику в адрес научных медицинских исследований.

Комитеты по этике являются в настоящее время структурами, в поле зрения которых пересекаются научные интересы, медицинские исследования, нормы морали и права. Комитеты по этике осуществляют функции экспертизы, консультирования, рекомендаций, оценки, ориентирования в моральных и правовых вопросах клинических испытаний. Они работают для того, чтобы в научных исследованиях были гарантированы все возможные меры предосторожности и нормы безопасности. Комитеты по этике действуют в интересах всех участников клинических испытаний, содействуя обеспечению прав добровольцев-пациентов и здоровых испытуемых, защищают врачей-исследователей от их собственных ошибок в правовых вопросах, от необоснованных претензий испытуемых, от невольных нарушений этики биомедицинских исследований. Поэтому прежде всего в интересах врачей-исследователей убедиться в соответствии мероприятий, планируемых в рамках клинических испытаний, действующему законодательству и этическим нормам, тем более что отклонение от них грозит не только

моральными, но и материальными издержками в случае возникновения конфликтных ситуаций. По этой же причине заинтересованы в доброкачественной этической экспертизе и компании — спонсоры клинических испытаний [2, 10].

Экспертиза материалов клинических испытаний на этапе планирования и далее, при проведении одобренного испытания вплоть до завершения, заключается в анализе предоставленной документации. Перед членами комитета по этике встает задача: на основании представленных материалов составить настолько полное и разностороннее представление о планируемом клиническом испытании, чтобы компетентно судить о взаимоотношениях его субъектов, балансе их интересов и условиях обеспечения их прав. Главным документом, характеризующим клиническое испытание, является **протокол (программа)**, который включает ряд прочих документов, относящихся к плану проведения клинического испытания, например информацию для пациента и форму информируемого согласия, анкеты и т. п. Протоколы мультицентровых исследований, как правило, составляются на английском языке [16, 19].

Из протокола исследования члены комитета по этике должны получить информацию:

- о дизайне, фазе, виде исследования, соответствуют ли они поставленной цели;
- целесообразности применения плацебо-контроля, если он запланирован;
- соотношении пользы и риска для участников исследования;
- дополнительной нагрузке на испытуемого в сравнении с общепринятой терапией и обоснованности неудобств, связанных с участием в исследовании;
- критериях включения, невключения и исключения из клинического испытания;
- соответствии методов привлечения и набора участников принципу обеспечения свободы выбора;
- гарантиях медицинской помощи участникам при испытании редких или недоступных в данный момент препаратов при прекращении клинического испытания;
- гарантии конфиденциальности и анонимности персональных данных участников клинического испытания;
- гарантиях медицинской помощи участникам исследования при ухудшении их здоровья в ходе исследования и т. д. [4, 9, 11, 37, 38].

Другим важным документом является **брошюра исследователя**, дающая представление о предмете исследования, например об исследуемом лекарственном препарате. В ней должны быть описаны характеристики препарата, проведенные доклинические (лабораторные и экспериментальные) исследования, накопленный опыт клинических наблюдений. Данные брошюры исследователя должны обосновывать рекомендуемую дозировку, лекарственную форму препарата и способ его применения в клиническом испытании. Особое значение имеют данные о наблюдающихся побочных эффектах, а также оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата в ходе исследования. Дополнения к брошюре исследователя могут рассматриваться в ходе клинического испытания неоднократно [3, 24].

Следующим важным документом, которому комитеты по этике должны уделять особое внимание, является **информация для потенциального участника клинического испытания и форма информированного согласия**. Основными принципами включения в клиническое испытание в соответствии с Хельсинкской декларацией являются: добровольность, осознанность решения на основе полученной информации, документальное оформление добровольного согласия, обеспечение прав лиц, относящихся к наименее защищенным категориям. Информация для потенциального участника клинического испытания состоит из двух блоков информации: о планируемом исследовании (включая сведения об исследуемом препарате) и о собственных правах [26, 27, 37].

Документ, подтверждающий информированное согласие, то есть осознанное согласие на основе информации на участие в клиническом испытании, состоит, как правило, из двух частей: собственно информационная часть и форма информированного согласия, которую должен подписать доброволец. Независимые комитеты по этике должны оценить адекватность этого документа существующим требованиям. Потенциальному участнику клинического испытания должна предоставляться письменная информация и форма информированного согласия только после одобрения этих документов комитетом по этике [10, 11, 19].

Оценка этических аспектов клинического испытания является самым сложным этапом



экспертизы при изучении материалов, поступивших в комитет по этике. Решить эту задачу можно только реализовав коллективный опыт и междисциплинарные знания. В момент этической оценки комитет по этике выступает как единый организм и каждый из его членов вносит собственный вклад в понимание предмета и

решение вопроса. В процессе этической экспертизы вырабатывается оценка данного клинического испытания с точки зрения его этичности, то есть меры пользы и риска. В соответствии с оценкой комитет по этике принимает принципиальное решение одобрить или не одобрить данное клиническое испытание.

## ХЕЛЬСИНКСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ\* «ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ СУБЪЕКТА»

*Принята на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.*

*Последние изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.*

### Преамбула

1. Всемирная Медицинская Ассоциация (ВМА) разработала Хельсинкскую Декларацию в качестве свода этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены.

Текст Декларации предназначен для использования в качестве целостного документа, и каждое его отдельное положение должно применяться с учетом всех других применимых положений.

2. В соответствии с полномочиями ВМА, Декларация адресована прежде всего врачам. ВМА призывает других лиц, вовлеченных в медицинские исследования с участием человека в качестве субъекта, следовать этим принципам.

### Основные принципы

3. Женевская декларация ВМА определяет долг врача следующими словами: «Здоровье моего пациента будет моей главной заботой», а международный Кодекс медицинской этики гласит: «Врач при оказании медицинской помощи должен действовать в интересах пациента».

4. Долг врача — поддерживать и охранять здоровье, благополучие и права пациентов, в том числе тех, которые участвуют в медицинском исследовании. Знания и совесть врача должны быть направлены на служение этому долгу.

5. Прогресс медицины основан на научных исследованиях, которые в конечном счете должны включать исследования с участием людей в качестве субъектов.

6. Основная цель медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта состоит в том, чтобы понять причины, механизмы развития и последствия заболеваний и совершенствовать профилактические, диагностические и терапевтические вмешательства (методы, процедуры и виды терапии). Даже лучшие из проверенных вмешательств должны постоянно, посредством исследований, подвергаться оценке на предмет их безопасности, эффективности, действенности, доступности и качества.

7. Медицинские исследования должны проводиться с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследований и защиту их здоровья и прав.

8. В то время как основная цель медицинских исследований — получение новых знаний, эта цель никогда не должна превалировать над правами и интересами отдельных субъектов исследования.

9. Долгом врача, вовлеченного в медицинское исследование, является защита жизни, здоровья, достоинства, неприкосновенности, права на самоопределение, частную жизнь и конфиденциальность персональных данных субъектов исследования. Ответственность за защиту субъектов исследования всегда несет врач или иной медицинский работник, и ни в

\*Источник: [http://rostgmu.ru/wp-content/uploads/2014/12/WMA\\_Helsinki.pdf](http://rostgmu.ru/wp-content/uploads/2014/12/WMA_Helsinki.pdf).

кчем случае такая ответственность не может быть возложена на субъекта исследования, даже если он дал свое согласие.

10. Врачи должны учитывать как национальные, так и международные этические и правовые нормы и стандарты проведения исследований с участием человека в качестве субъекта. Никакие национальные или международные этические или правовые требования не должны умалять или отменять меры по защите субъектов исследования, установленные настоящей Декларацией.

11. Медицинские исследования должны проводиться таким образом, чтобы минимизировать возможный вред окружающей среде.

12. Медицинские исследования с участием человека в качестве субъекта должны проводиться только лицами, имеющими соответствующую этическую и научную подготовку, образование и квалификацию. Исследование с участием пациентов или здоровых добровольцев требует контроля со стороны компетентного и имеющего соответствующую квалификацию врача или иного медицинского работника.

13. Группам, в недостаточной мере привлекаемым к участию в медицинских исследованиях, необходимо обеспечить возможность участия в них.

14. Врачи, сочетающие медицинские исследования с оказанием медицинской помощи, должны привлекать к участию в них своих пациентов только в той степени, в какой это оправдано с точки зрения потенциальной профилактической, диагностической или терапевтической ценности, и если врач имеет достаточные основания полагать, что участие в исследовании не скажется неблагоприятным образом на здоровье пациентов, являющихся субъектами исследования.

15. Субъектам, пострадавшим в результате участия в исследовании, должны быть гарантированы соответствующие компенсация и лечение.

### **Риски, неудобства и польза**

16. В медицинской практике и в медицинских исследованиях большинство вмешательств сопряжено с определенными рисками и неудобствами.

Медицинское исследование с участием человека в качестве субъекта может проводиться только тогда, когда важность цели исследо-

вания превышает риски и неудобства для субъектов исследования.

17. Каждому медицинскому исследованию с участием человека в качестве субъекта должно предшествовать тщательное сопоставление возможного риска и неудобств для включенных в исследование лиц или групп с ожидаемой пользой как для этих, так и для других лиц или групп населения, страдающих от заболевания/состояния, при котором проводится данное исследование.

Должны быть предприняты меры по минимизации рисков. Риски должны постоянно контролироваться, оцениваться и документироваться исследователями.

18. Врачи не должны участвовать в исследованиях с участием людей в качестве субъектов, если они не уверены в том, что произведенная надлежащая оценка возможного риска и что его можно адекватно контролировать.

Если выясняется, что риски превышают ожидаемую пользу, либо становится очевиден определенный исход исследования, врачи должны оценить целесообразность продолжения, изменения либо немедленной остановки исследования.

### **Уязвимые лица и группы лиц**

19. Некоторые лица и группы лиц являются особо уязвимыми, и есть повышенная вероятность проявления по отношению к ним несправедливости либо причинения дополнительного вреда.

Все уязвимые лица и группы лиц должны получать особую защиту.

20. Медицинское исследование с участием уязвимых групп лиц оправдано только в том случае, если оно имеет отношение к потребностям и приоритетам оказания медицинской помощи именно данной категории лиц и не может быть проведено с участием лиц, не относящихся к уязвимой группе. Кроме того, эта категория лиц должна получать пользу от теоретических и практических знаний или нового метода вмешательства, полученных в результате исследования.

### **Научные требования и протоколы исследований**

21. Медицинские исследования с участием человека в качестве субъекта должны соответствовать общепринятым научным принципам

и основываться на глубоком знании научной литературы, других источников информации, на результатах достаточных лабораторных исследований и, при необходимости, исследований на животных. Следует проявлять гуманность по отношению к животным, используемым в исследованиях.

22. Дизайн и порядок выполнения каждого исследования с участием человека в качестве субъекта должны быть четко описаны и обоснованы в протоколе исследования.

Протокол должен освещать этические аспекты исследования и содержать информацию о том, как обеспечивается соблюдение принципов настоящей Декларации. Протокол должен содержать информацию об источниках финансирования, спонсорах исследования, принадлежности к каким-либо организациям, возможных конфликтах интересов, методах стимулирования субъектов исследования и информацию, относящуюся к условиям лечения и/или компенсации субъектам в случае нанесения вреда их здоровью в результате участия в исследовании.

В клинических исследованиях протокол должен также описывать соответствующие условия, действующие после окончания исследования.

#### **Комитеты по этике**

23. Перед началом исследования протокол должен быть направлен для рассмотрения, комментирования, выработки рекомендаций и одобрения в соответствующий комитет по этике. Такой комитет должен быть прозрачен в своей деятельности, независим от исследователя, спонсора и любого иного неуместного влияния, должен иметь надлежащую квалификацию. Он должен учитывать законы и подзаконные акты страны или стран, в которых планируется проведение исследования, а также соответствующие международные нормы и стандарты, которые, однако, не должны умалять или отменять меры по защите субъектов исследования, установленные настоящей Декларацией.

У комитета должно быть право осуществлять мониторинг текущих исследований. Исследователь обязан предоставлять комитету информацию, необходимую для такого мониторинга, в особенности информацию о любых серьезных нежелательных явлениях. Никакие поправки к протоколу не могут быть внедрены

без рассмотрения и одобрения комитета. После окончания исследования исследователи должны представить в комитет финальный отчет, содержащий резюме результатов и выводов исследования.

#### **Частная жизнь и конфиденциальность**

24. Должны быть приняты все меры для защиты частной жизни субъектов исследования и конфиденциальности их персональных данных.

#### **Информированное согласие**

25. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия.

26. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

Убедившись в том, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно

быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие.

Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

27. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

28. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, неспособное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследования, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

29. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, тем не менее способен выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

30. Исследования с участием субъектов, физически или психически неспособных дать согласие, например пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согла-

сия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

31. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

32. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены, например при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

### Использование плацебо

33. Польза, риски, неудобства и эффективность нового вмешательства должны оцениваться в сравнении с лучшими из проверенных вмешательств, за исключением следующих случаев:

- когда не существует проверенного метода вмешательства, приемлемым является использование в исследованиях плацебо или отсутствия вмешательства, либо

- когда в силу убедительных и научно обоснованных методологических причин использование любого вмешательства, менее эффективного, чем лучшее из уже проверенных, а также использование плацебо либо отсутствие вмешательства необходимы для оценки эффективности либо безопасности исследуемого вмешательства, при этом пациенты, получающие вмешательство, менее эффективное, чем лучшее из уже проверенных, плацебо



или не получающие никакого вмешательства, не будут подвергаться дополнительному риску причинения серьезного или необратимого ущерба здоровью в результате неполучения лучшего из уже проверенных вмешательств.

Крайне важно не допускать злоупотребления такой возможностью.

#### Условия после окончания исследования

34. До начала исследования спонсоры, исследователи и государственные органы стран, в которых планируется исследование, должны предусмотреть возможность доступа участников исследования к требующейся им терапии, если в процессе исследования выяснилось, что она приносит им пользу. Эта информация должна быть доведена до сведения участников исследования в процессе получения информированного согласия.

#### Регистрация исследований, публикации и распространение результатов

35. Каждое исследование с участием людей в качестве субъектов исследования должно быть зарегистрировано в публично доступной базе данных прежде, чем в него будет включен первый субъект.

36. Исследователи, авторы, спонсоры, редакторы и издатели несут этические обязательства в отношении публикации и распространения результатов исследования. Исследователи обязаны обеспечить открытый доступ к результатам проведенных ими исследований с участием человека в качестве субъекта и несут ответственность за полноту и достоверность отчетов об исследованиях. Все стороны должны неукоснительно придерживаться общепринятых этических принципов при подготовке отчетов об исследованиях. Как положительные, так и отрицательные, а также не позволяющие сделать окончательные выводы результаты исследований должны публиковаться или иным образом становиться публично доступными. В публикации должны быть указаны источники финансирования, принадлежность к каким-либо организациям и имеющиеся конфликты интересов. Отчеты об исследованиях, проведенных с нарушением принципов, установленных настоящей Декларацией, не должны приниматься к публикации.

#### Непроверенные вмешательства в клинической практике

37. При лечении конкретного пациента, если проверенных вмешательств не существует или существующие не оказывают должного эффекта, врач, после консультации с экспертами и получения информированного согласия пациента или его законного представителя, может использовать непроверенное вмешательство, если, по мнению врача, его применение дает надежду спасти жизнь пациента, восстановить его здоровье или облегчить страдания. Такое вмешательство должно впоследствии стать объектом исследования, организованного с целью оценки его эффективности и безопасности. В любом случае вся новая информация должна документироваться и, в соответствующих случаях, становиться публично доступной.

#### Контактная информация:

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

Конфликт интересов отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Асплунд Ш. Использование принципов научно-доказательной медицины в клинической практике. *Российский семейный врач*. 2000; 3: 57—8. [Asplund Shch. *Use of principles of evidence-based medicine in clinical practice*. *Rossiyskiy semeyniy vrach*. 2000; 3: 57—8. (in Russian)]
2. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Москва: ГЭОТАР-МЕД; 2004. [Grinkhalkh T. *Basics of evidence-based medicine: Study guide*. Moscow: GEHOTAR-MED; 2004. (in Russian)]
3. Booth A, O'Rourke A. Resource Corner, SUMSearch and PubMed: 2 Internet-Based Evidence-Based Medicine Tools. *ACP Journal Club*. 2000; 132: A-16.
4. Моисеев С. Медицина, основанная на доказательствах. *Врач*. 2000; 12: 4—8. [Moiseyev S. *Evidence-based medicine*. *Vrach*. 2000; 12: 4—8. (in Russian)]
5. Ellis J., Mulligan I., Sackett D. L. *Inpatient general medicine is evidence based*. *Lancet*. 1995; 346: 407—10.
6. Wulff H. R., Guitzsche P. C. *Rational Diagnosis and Treatment*. 2-nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2000.
7. Бащинский С. Е. Качество российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам. *Международный журнал медицинской практики* 2005; 1: 32—6. [Bashchinskiy S. E. *Quality of Russian scientific publications on treatment and preventive interferences*. *Mezhdunarodny zhurnal meditsinskoj praktiki*. 2005; 1: 32—6. (in Russian)]
8. Boynton J., Glanville J., McDavid D., Lefebvre C. *Identifying systematic reviews in MEDLINE: developing an objective approach to search strategy design*. *J. Inform. Sci*. 1998; 24: 137—5.

9. Sackett D. L., Richardson W. S., Rosenberg W., Haynes R. B. *How to Teach Evidence-Based Medicine*. 2-nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
10. Власов В. В. Этические проблемы рандомизированных испытаний. *Терапевтический архив*. 2000; 2: 79—80. [Vlasov V. V. *Ethic problems of randomized trials*. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2000; 2: 79—80. (in Russian)]
11. Гончарик И. И. Роль этической экспертизы в клинических исследованиях. *Медицина*. 2001; 3: 29—31. [Goncharik I. I. *Role of ethic expertise in clinical researches*. *Meditsina*. 2001; 3: 29—31. (in Russian)]
12. De Angelis C., Drazen J. M., Frizelle F. A., et al. Правильно ли зарегистрировано клиническое испытание: документ международного комитета редакторов медицинских журналов. *Международный журнал медицинской практики*. 2005; 5: 31—2. [De Angelis C., Drazen J. M., Frizelle F. A., et al. *Has the clinical trial been registered correctly: document of the International Committee of Editors of Medical Journals*. *Mezhdunarodny zhurnal meditsinskoj praktiki*. 2005; 5: 31—2. (in Russian)]
13. Evans M. *Presentation of manuscripts for publication in the British Journal of Surgery*. *Br. J. Surg.* 1989; 76: 1311—4.
14. Wulff H. R., Pedersen S.A., Rosenberg R. *Philosophy of Medicine*. Oxford: Blackwell Scientific; 1991.
15. Левандовский А. Б. Доказательная медицина молодому ученому. *Международный журнал медицинской практики*. 2006; 2: 23—4. [Levandovskiy A. B. *Evidence-based medicine for young researcher*. *Mezhdunarodny zhurnal meditsinskoj praktiki*. 2006; 2: 23—4. (in Russian)]
16. Begg C., Cho M., Eastwood S., et al. *Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement*. *JAMA*. 1996; 276: 637—9.
17. *Best Evidence 3 [CD-ROM]*. Philadelphia: American College of Physician-American Society of Internal Medicine; 1999.
18. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. *Международный журнал медицинской практики*. 2000; 4: 41—2. [World Medical Association Declaration of Helsinki: *Recommendations for doctors on biomedical researches in humans*. *Mezhdunarodny zhurnal meditsinskoj praktiki*. 2000; 4: 41—2. (in Russian)]
19. Antman E., Lau J., Kupelnick B., et al. *A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatment for myocardial infarction*. *JAMA*. 1992; 268: 240—8.
20. Правила подготовки рукописей, содержащих отчет о проведении рандомизированных контролируемых испытаний — требование CONSORT. Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/recom/consort.htm>. [Rules for writing articles containing reports of randomized controlled trials—CONSORT requirements. Available at: <http://www.mediasphera.ru/recom/consort.htm>. (in Russian)]
21. Altman D. G., Dore C. J. *Randomization and baseline comparisons in clinical trials*. *Lancet*. 1990; 335: 149—53.
22. Altman D. G., Schulz K. F., Moher D., et al. *The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of parallel group randomized trials*. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 657—62.
23. Begg C. B., Mazumdar M. *Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias*. *Biometrics*. 1994; 50: 1088—101.
24. Berlin J. A., Antman E. M. *Advantages and limitations of metaanalytic regressions of clinical trials data*. *Online J. Curr. Clin. Trials*. 1994: Doc. No. 134.
25. Greenland S., Salvan A. *Bias in the one-step method for pooling study results*. *Stat. Med.* 1990; 9: 247—52.
26. Jadad A., Cook D. J., Jones B., et al. *Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane review with articles published in paper-based journals*. *JAMA*. 1998; 280: 278—80.
27. McIntosh M. *The population risk as an explanatory variable in research synthesis of clinical trials*. *Stat. Med.* 1996; 15: 1713—28.
28. Mulrow C., Langhorne P., Grimshaw J. *Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews*. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 989—95.
29. Двойрин В. В., Клименков А. А. *Методика контролируемых клинических испытаний*. Москва; 1985. [Dvoyrin V. V., Klimenkov A. A. *Method of controlled clinical trials*. Moscow; 1985. (in Russian)]
30. Фейгин В. Л. *Основы мета-анализа: теория и практика*. *Международный журнал медицинской практики*. 1999; 7: 7—13. [Feygin V. K. *Meta-analysis basics: theory and practice*. *Mezhdunarodny zhurnal meditsinskoj praktiki*. 1999; 7: 7—13. (in Russian)]
31. Chalmers I., Altman D.G. *Systematic Reviews*. London: BMJ Publishing Group; 1995.
32. Dumouchel W. *Meta-analysis for dose-response models*. *Stat. Med.* 1995; 14: 679—85.
33. Gelman A., Carlin J. B., Stern H. S., Rubin D. B. *Bayesian Data Analysis*. London: Chapman & Hall; 1995: 148—54.
34. Glanville J., Lefebvre J. *Identifying systematic reviews: key resources*. *ACP J. Club*. 2000; 131: 11.
35. Hedges L. V. *Modeling publication selection effects in random effects models in meta-analysis*. *Stat. Sci.* 1992; 7: 246—55.
36. Jadad A. *Randomized Controlled Trials*. London; 1998: 45—60.
37. Moher D., Pham B., Jones A., et al. *Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses?* *Lancet*. 1998; 352: 751—6.
38. Moher D., Cook D. J., Eastwood S. et al. *Improving the quality of reports of analyses of randomized controlled trials: the Quorum statement*. *Lancet*. 1999; 354: 1896—900.
39. Smith T. C., Spiegelhalter D. J., Thomas A. *Bayesian approaches to random effects meta-analysis: a comparative study*. *Stat. Med.* 1995; 14: 2685—99.
40. Vickers A., Goyal N., Harland R., Rees R. *Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials*. *Contr. Clin. Trials*. 1998; 19: 159—60.

Поступила 05.03.2019.

Принята к печати 29.03.2019.



<sup>1</sup>В. В. КИРКОВСКИЙ, <sup>1</sup>А. М. ДЗЯДЗЬКО, <sup>2</sup>В. Н. ГАПАНОВИЧ, <sup>1</sup>П. С. ПРИЛУЦКИЙ, <sup>3</sup>Т. В. РЯБЦЕВА

## ИЗМЕНЕНИЕ СРЕДНЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ОБЩЕГО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛПС-СОРБЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

<sup>1</sup>Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Научно-производственное унитарное предприятие «Лотиос», Минск, Беларусь,

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

**Цель исследования.** Изучить влияние экстракорпоральной элиминации бактериального эндотоксина с помощью гемосорбента «ЛПС-гемо» на изменение гемодинамических показателей у пациентов с сепсисом после трансплантации печени.

**Материал и методы.** Гемодинамическое состояние в процессе гемосорбции с помощью технологии PiCCO у 17 пациентов с клиническими признаками синдрома системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде ортотопической трансплантации печени определялось клиническими и лабораторными методами исследования. Длительность и количество сорбций устанавливали индивидуально для каждого пациента. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel 2000 и STATISTICA 8.0.

**Заключение.** Показано, что даже однократное выполнение перфузии крови через массообменный модуль способствовало улучшению тканевой перфузии, уменьшению выраженности цианоза кожных покровов, уменьшению частоты и выраженности озноба, прояснению сознания и улучшению самочувствия.

**Ключевые слова:** сепсис, гемосорбция, эндотоксин, полимиксин, гемодинамика.

**Objective.** To study the effect of extracorporeal bacterial endotoxin elimination with the help of "LPS-hemo" hemosorbent on changes of the hemodynamic parameters in patients with sepsis after liver transplantation.

**Materials and methods.** The hemodynamic state during the hemosorption with the help of PiCCO technology in patients with clinical signs of the systemic inflammatory response syndrome was studied in the postsurgical period of orthotopic liver transplantation using clinical and laboratory research methods. The hemosorptions duration and number were determined individually for every patient. The data obtained was processed statistically using the Microsoft Excel 2000 and STATISTICA 8.0.

**Conclusion.** The studies have shown that even a single blood perfusion through a mass transfer module helped improve the tissue perfusion, reduce the cyanosis of the skin amount, reduce the chills frequency and severity, clarify consciousness and improve the well-being.

**Key words:** sepsis, hemosorption, endotoxin, polymyxin, hemodynamics.

HEALTHCARE. 2019; 5: 51—55.

CHANGING AVERAGE BLOOD PRESSURE AND GENERAL PERIPHERAL RESISTANCE UNDER LPS SORPTION IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK IN POSTOPERATIVE PERIOD AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

V. V. Kirkovsky, A. M. Dzyadzko, V. N. Gapanovich, P. S. Prilutsky, T. V. Ryabtseva

Сепсис и септический шок являются одной из главных проблем интенсивной терапии. Смертность, связанная с септическим шоком, удерживается на уровне 30—45%, несмотря на прогресс в области интенсивной терапии [1].

Во многих источниках литературы эндотоксин или липополисахарид (ЛПС) считается самым мощным медиатором микробного происхождения, участвующим в патогенезе сепсиса и септического шока [2—4]. Именно это соединение, обладая мощной митогенной активнос-

тью по отношению к иммунокомпетентным клеткам, вызывает целый каскад патофизиологических реакций, одним из проявлений которых является сепсис и септический шок. Применение мощных антибактериальных лекарственных средств приводит к массовой гибели бактериальных клеток. Высвобождение ЛПС в системный кровоток провоцирует развитие мощного системного воспалительного ответа. В физиологических условиях ЛПС элиминируется из портальной крови купферовскими клетками



печени, у пациентов после трансплантации печени данная функция значительно нарушена, что часто приводит к увеличению концентрации бактериального эндотоксина в кровотоке [5, 6]. Известно, что септический шок сопровождается выраженными нарушениями функции сердечно-сосудистой системы. Предполагается, что эндотоксин бактериальных клеток выступает в роли одного из ведущих медиаторов, ответственных за реакции сердечно-сосудистой системы при сепсисе [2, 3]. Таким образом, включение в протокол комплексного лечения данной группы пациентов экстракорпоральных методов, направленных на элиминацию эндотоксина грамотрицательных бактерий, является оправданным и необходимым.

Полимиксин В — известный антибиотик, который обладает сродством к эндотоксину и оказывает дезорганизационное действие на мембрану бактерий. С 1994 г. в Японии данный антибиотик применяется для иммобилизации на гемосорбенте Toraymixin™ [3, 7]. Полимиксин В представляет собой катионный амфифильный циклический декапептид, который за счет наличия гидрофобных групп, перемежающихся с положительно заряженными гидрофильными остатками диаминомасляной кислоты, способен связываться со специфическими участками ЛПС и нейтрализовать его токсические эффекты [8].

Совместными усилиями белорусским ученым удалось создать аналогичный биоспецифический антилипополисахаридный гемосорбент «ЛПС-гемо», удовлетворяющий требованиям безопасности и эффективности. Данный эндотоксинсвязывающий гемосорбент разработан на основе гемосовместимого полиакриламидного гидрогеля с ковалентно сшитым полимиксином В [9], который помещен в оригинальный массообменный модуль объемом  $190 \pm 10$  мл.

Цель исследования — изучить влияние экстракорпоральной элиминации бактериального эндотоксина с помощью гемосорбента «ЛПС-гемо» на изменение гемодинамических показателей у пациентов с сепсисом и септическим шоком после трансплантации печени.

### Материал и методы

Группу исследования составили 17 пациентов, у которых в послеоперационном периоде ортотопической трансплантации печени развились клинические признаки синдрома систем-

ного воспалительного ответа. Наличие грам-отрицательной инфекции было подтверждено клиническими и лабораторными исследованиями, а также наличием лабораторных признаков тяжелого сепсиса (гипертермия более  $38,0^{\circ}\text{C}$ , лейкоцитоз более  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  и/или нейтрофильный сдвиг более 10%, прокальцитонин-новый тест более 2,0 нг/мл). Средний балл по шкале APACHE II в этой группе пациентов равнялся 26,6 [24,3; 28,9]. Длительность и количество сорбций определяли индивидуально для каждого пациента. Данную манипуляцию проводили по методике, описанной ниже:

- подключение адсорбера — катетер ARROW 12 Fr;
- доступ к сосудистой системе — внутренняя яремная, бедренная или подключичная вена; для заполнения использовали 0,9% раствор NaCl;
- режим антикоагуляции — болюсное введение гепарина 5000 ЕД, далее проводили внутривенную инфузию со скоростью 800—1000 ЕД/ч;
- скорость кровотока  $60 \pm 10$  мл/мин;
- длительность манипуляции 120 мин;
- кратность — как правило, 3 манипуляции через 24 ч.

Поскольку одним из ведущих симптомов системной воспалительной реакции в этой группе пациентов были грубые нарушения макро- и микродинамики, в статье представлены результаты изучения гемодинамического состояния в процессе проведения гемосорбции с помощью технологии PiCCO. Данная технология представляет собой метод мониторинга состояния гемодинамики, основанный на комбинации транспульмональной термодилуции [10, 11] и анализа формы пульсовой волны. Термином «транспульмональная» обозначается термодилуция, при которой охлажденный раствор вводится в центральную вену, проходит через малый круг кровообращения и попадает в артериальное русло. При анализе температуры крови в артерии строится термодилуционная кривая.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программах Microsoft Excel 2000, а также STATISTICA 8.0. Разницу считали статистически достоверной при  $p < 0,05$ . Все данные представлены медианой (25—75%).

### Результаты и обсуждение

Мониторинг гемодинамического статуса пациента в режиме реального времени позволяет не только объективно оценить состояние

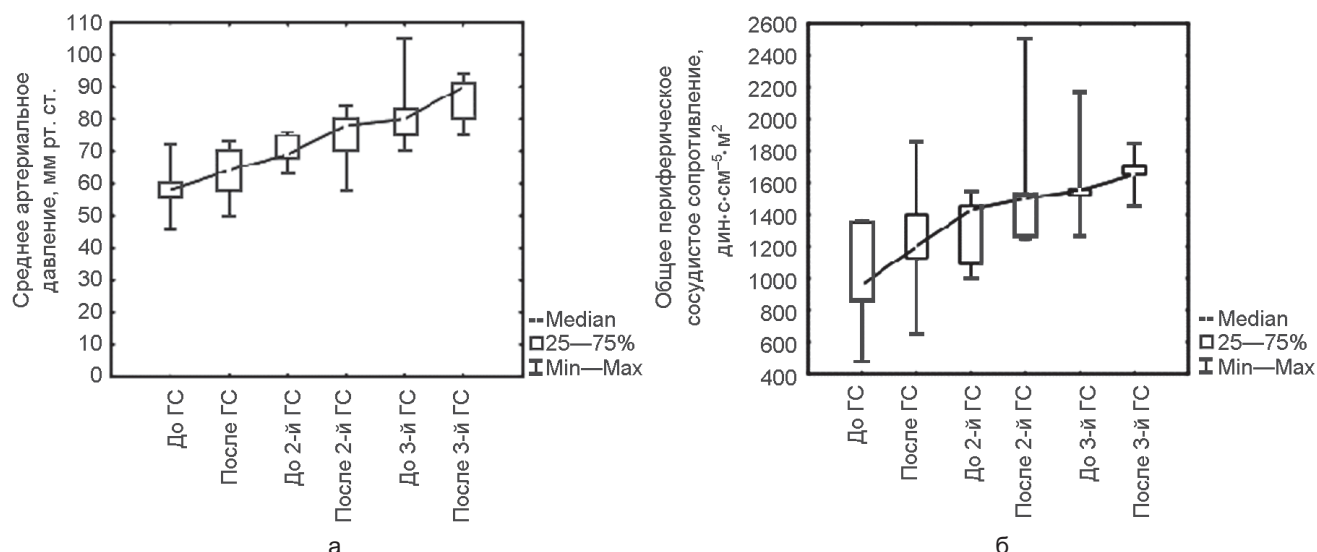


больного, но и вовремя отреагировать на изменения путем коррекции терапии. Представленные в таблице данные демонстрируют положительную динамику всех показателей волюметрического мониторинга центральной гемодинамики.

В процессе гемосорбции и после нее на сорбенте «ЛПС-гемо» у большинства пациентов отмечался рост среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления

(рисунок). Параллельно отмечалось значительное снижение потребности в вазопрессорной поддержке. Дозу норадреналина через 24 ч после проведения гемосорбции снизили с 0,28 [0,37; 0,19] до 0,16 [0,23; 0,09] мкг/кг/мин.

У исследуемых пациентов на 2-е и 3-и сутки после ортотопической трансплантации на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии возникала клиническая картина сепсиса. При



Динамика среднего артериального давления (а) и общего периферического сосудистого сопротивления (б) при проведении гемосорбции (ГС) у пациентов с септическим шоком после трансплантации печени

### Динамика показателей волюметрического мониторинга центральной гемодинамики с помощью технологии PiCCO до и после проведения гемосорбции

Показатель	1-я сорбция		2-я сорбция		3-я сорбция	
	до	после	до	после	до	после
Глобальный конечно-диастолический объем (GEDV), мл/м <sup>2</sup>	961,0 [957,5; 1184,0]	928,0 [923,5; 945,5]	836,0 [834,0; 850,0]	802,0 [834,0; 850,0]	587,0 [550,0; 672,0]	583,0 [570,5; 632,0]
Внутригрудной объем крови (ITVI), мл/м <sup>2</sup>	1101,0 [1097,0; 1280,0]	945,0 [924,0; 978,0]	1110,0 [1114,5; 1174,5]	956,0 [901,0; 963,0]	851,0 [790,0; 868,0]	798,0 [770,0; 816,0]
Ударный объем (SVV), %	29,0 [28,0; 29,0]	28,0 [25,5; 28,5]	23,0 [22,5; 23,5]	20,0 [22,5; 23,5]	15,0 [17,5; 18,6]	12,0 [14,0; 16,0]
Пульсовое давление (PPV), ≤10%	22,0 [6,5; 7,0]	15,0 [3,5; 5,0]	15,0 [14,0; 16,5]	9,0 [8,5; 9,5]	7,0 [6,5; 7,0]	6,0 [4,0; 5,0]
Фракция выброса (GEF), %	23,0 [21,5; 24,5]	21,0 [19,5; 22,5]	24,0 [23,5; 24,0]	25,0 [24,0; 26,5]	30,0 [19,5; 22,0]	28,0 [21,5; 24,5]
Частота сердечных сокращений (HR), уд/мин	108,0 [107,0; 120,0]	81,0 [75,5; 81,5]	91,0 [86,5; 93,0]	82,0 [67,5; 84,5]	87,0 [84,0; 88,5]	84,0 [83,0; 86,0]
Индекс сердечной функции (CFI), (4,5—6,5) л/мин	6,5 [6,4; 6,7]	5,4 [5,2; 6,0]	6,2 [5,4; 6,2]	5,5 [5,3; 5,5]	4,4 [3,7; 4,7]	4,5 [4,4; 4,8]
Легочный индекс проницаемости сосудов (PVPI), (1,0—3,0)	1,6 [1,6; 1,0]	1,5 [1,5; 2,2]	1,7 [1,6; 2,3]	1,9 [1,6; 2,5]	1,8 [1,5; 1,8]	2,15 [1,4; 2,1]
Внесосудистая вода в легких (ELWI), (3,0—7,0) мл/кг	7,0 [6,5; 8,5]	6,0 [5,0; 12,5]	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,5; 7,5]	6,0 [4,5; 6,5]	5,0 [4,5; 5,0]

бактериологическом контроле экссудата из подпеченочного пространства, а также в бактериологических посевах крови определялась грамотрицательная аэробная микрофлора. В 40% случаев выявлялся *Acinetobacter spp.*, в 60% наблюдений — *Pseudomonas aeruginosa*. В 30% случаев отмечалось сочетание нескольких видов микроорганизмов. В посттрансплантационном периоде имеющиеся тяжелые функционально-метаболические нарушения продолжали быстро нарастать с превалированием расстройств со стороны макро- и микрогемодинамики, формируя клиническую картину острой циркуляторной недостаточности и признаков генерализованного инфекционного процесса.

Такой симптомокомплекс традиционно описывается как септический шок. У всех пациентов отмечались бледность и влажность кожных покровов, акроцианоз. Эти состояния также сопровождалась гектическим или ремитирующими типом температурной реакции. После выраженной гипертермии наступало снижение температуры тела с критическим падением до субнормальных значений и обильным потоотделением. Нередко появлялись геморрагии на коже и слизистых оболочках. У многих пациентов нервно-психический статус характеризовался заторможенностью, дезориентацией и потерей интереса к окружающей обстановке. У всех регистрировалась выраженная гипотензия: среднее артериальное давление, определяемое как среднее артериальное давление за время одного сердечного цикла до проведения гемосорбции, в среднем составляло 58,00 [56,00; 60,00] мм рт. ст. на фоне вазопрессорной поддержки.

Резкая гипотензивная реакция сопровождалась тахикардией, которая колебалась в достаточно широком диапазоне от 110 до 150 уд/мин. Этот показатель в среднем составил 124 [110; 148] уд/мин. Наблюдались проявления респираторного синдрома (респираторный индекс  $PaO_2/FiO_2=335,3$  [305,6; 365,7]) и острого легочного повреждения (респираторный индекс  $PaO_2/FiO_2=224,2$  [202,1; 246,3]). Прогрессирующая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся резким снижением сатурации гемоглобина (менее 70%), вызывала необходимость перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких.

У всех пациентов до начала лечения с применением гемосорбции на сорбенте «ЛПС-гемо» отмечалось повышение глобального

конечно-диастолического объема и соответственно внутригрудного объема крови, что обусловлено проведением интенсивной инфузионной терапии для первичной стабилизации гемодинамики в условиях перераспределения жидкости из капиллярного русла и системной вазоплегии. В дальнейшем отмечалось возвращение данных показателей в диапазон нормальных значений, что свидетельствовало о нормализации гидробаланса.

Повышенные ударный объем и пульсовое давление отражают реакцию организма на развитие синдрома системного воспаления и возросшую потребность в доставке кислорода. При проведении гемосорбции ударный объем и пульсовое давление стабилизировались, что свидетельствовало о снижении потребности организма в повышенной доставке кислорода и открытии капиллярного русла.

Особенно показательным, с нашей точки зрения, является увеличение среднего артериального давления и общего периферического сопротивления сосудов. В острой фазе шока индекс системного сосудистого сопротивления оставался крайне низким, что отражало парез периферического артериального русла. Даже несмотря на запредельные дозы вазопрессорной поддержки. Уже в процессе гемоперфузии через гемосорбент отмечалось нарастание общего периферического сосудистого сопротивления, что косвенно указывало на улучшение перфузии в периферических сосудах.

Таким образом, проведенные исследования показали, что даже однократное выполнение перфузии крови через массообменный модуль гемосорбента «ЛПС-гемо» способствовало улучшению тканевой перфузии, уменьшению выраженности цианоза кожных покровов, уменьшению частоты и выраженности озноба, прояснению сознания и улучшению самочувствия. Повторные манипуляции на данном гемосорбенте способствовали стабильному улучшению общего состояния. Стабилизация гемодинамической ситуации и одновременное улучшение общего состояния были достигнуты у 14 пациентов исследуемой группы. У 4 пациентов лечебный эффект от гемосорбции был невыраженным. После перфузии крови через массообменное устройство улучшение было кратковременным, а затем состояние вновь ухудшалось, появлялись признаки углубления системной воспалительной реакции. Одновременно с этим углублялись

и явления дисфункции трансплантата, что стало непосредственной причиной смерти 3 пациентов.

Гемоперфузия на гемосорбенте «ЛПС-гемо» способствовала разрешению органной дисфункции, в частности ее кардиоваскулярного компонента, у пациентов с интраабдоминальной или граммотрицательной бактериальной инфекцией, о чем свидетельствовало снижение доз вазопрессоров, необходимых для поддержания артериального давления. Положительные эффекты применения гемосорбента «ЛПС-гемо» связаны с прямой адсорбцией эндотоксина, а также непрямым уменьшением воспалительных цитокинов и других медиаторов. Основываясь на результатах исследования, можно заключить, что гемоперфузия с применением полимиксинсодержащего сорбента должна быть использована в клинической практике как адъювантная экстракорпоральная терапия у пациентов с септическим шоком.

#### Контактная информация:

Кирковский Валерий Васильевич — д. м. н., профессор, зав. отделением экстракорпоральных методов детоксикации. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии. Ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-10-53.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. К.  
Сбор и обработка материала: А. М. Л., П. С. П.  
Статистическая обработка данных: Т. В. Р.  
Написание текста: В. В. К., П. С. П., Т. В. Р.  
Редактирование: А. М. Д., Т. В. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Прасмыцкий О. Т., Грачев С. С. Интенсивная терапия сепсиса. *Медицинский журнал*. 2015; 4: 27—35. [Prasmytsky O. T., Grachev S. S. Intensive treatment of sepsis. *Meditsinskiy zhurnal*. 2015; 4: 27—35. (in Russian)]
2. Эндотоксемия и эндотоксический шок. Патогенез, диагностика и лечение. Москва: Издатель И. В. Балабанов; 2012. 132 с. [Endotoxemia and Endotoxic Shock. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Moscow: Publisher I. V. Balabanov; 2012. 132 s. (in Russian)]
3. Якубцевич Р. Э. Экстракорпоральное очищение крови при сепсисе: современное состояние вопроса. *Жур. Грод. гос. мед. ун-та*. 2017; 15(2): 131—6. [Yakubtsevich R. E. Extracorporeal blood purification in sepsis: current state of the aspect. *Zhur. Grod. gos. med. un-ta*. 2017; 15(2): 131—6. (in Russian)]
4. Якубцевич Р. Э. Сравнительный анализ параметров гемодинамики и гидробаланса, измеренного с помощью PiCCO-мониторинга во время продленной вено-венозной гемофильтрации и гемодиализации у пациентов с тяжелым сепсисом и полиорганной дисфункцией. *Жур. Грод. гос. мед. ун-та*. 2017; 15(3): 275—8. [Yakubtsevich R. E. Comparative analysis of hemodynamic and hydrobalance parameters measured using PiCCO monitoring during prolonged veno-venous hemofiltration and hemodiafiltration in patients with severe sepsis and multiple organ dysfunction. *Zhur. Grod. gos. med. un-ta*. 2017; 15(3): 275—8. (in Russian)]
5. Szabo G., Romics L. Jr., Frenzl G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Liver Dis*. 2002; 6(4): 1045—66.
6. Deschenes M., Villeneuve J. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol*. 1999; 94(8): 2193—7.
7. Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Ther. Apher. Dial*. 2003; 7(1): 108—14.
8. Morrison D. C., Jacobs D. M., Binding of polymyxin B to the lipid A portion of bacterial lipopolysaccharides. *Immunochemistry*. 1976; 13(10): 813—8.
9. Kirkovsky V. V., Ryabzeva T. V. Clinical aspects of biospecific sorbents. In: Thomas Ming Swi Chang, ed. *Regenerative medicine, artificial cells and nanomedicine*. Vol. 4: Hemoperfusion, plasmarefusion and other clinical uses of general, biospecific, immune and leucocyte adsorbents. Singapore: World scientific publishing Co. Pte. Ltd; 2017: 453—70.
10. Sakka S. G., Reuter D. A., Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J. Clin. Monit. Comput*. 2012; 26(5): 347—53.
11. Якубцевич Р. Э. Оптимизация гемодинамики и гидробаланса с помощью транспульмональной термодилуции при проведении продленных методов почечно-заместительной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом и полиорганной дисфункцией. *Новости хирургии*. 2017; 25(2): 171—6. [Yakubtsevich R. E. Optimization of hemodynamics and hydrobalance using transpulmonary thermodilution technique while performing prolonged renal substitutive therapy in patients with severe sepsis and polyorganic dysfunction. *Novosti khirurgii*. 2017; 25(2): 171—6. (in Russian)]

Поступила 25.09.2018.

Принята к печати 10.12.2018.

Д. Е. ДАНИЛОВ, Д. В. ЛИТВИНЧУК

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить частоту развития нежелательных явлений при применении различных противовирусных схем лечения у пациентов с ВГС-инфекцией.

**Материал и методы.** В исследование включены 755 пациентов с ВГС-инфекцией, у которых проводилось противовирусное лечение на базе Минского городского центра инфекционной гепатологии (Городская клиническая инфекционная больница, Минск). Для анализа развития нежелательных явлений на фоне проводимого противовирусного лечения пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от применяемой схемы лекарственной терапии.

**Результаты.** Нежелательные явления во всех группах развились у 388 (51,39%) из 755 пациентов с ВГС-инфекцией; у пациентов, получавших лечение лекарственными средствами на основе интерферона в сочетании с рибавирином, — 137 (95,8%) из 143; по схеме омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир ± рибавирин — 16 (50,0%) из 32; по схемам софосбувир/ледипасвир ± рибавирин или софосбувир + даклатасвир ± рибавирин — 226 (39,65%) из 570.

**Заключение.** Частота развития анемии, тромбоцитопении и лейкопении существенно снизилась при переводе пациентов с ВГС-инфекцией на лечение с применением лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД). Рибавирин может обуславливать большую часть случаев развития анемии у пациентов, получавших лечение ЛСППД, причем у большинства пациентов анемия развивается в течение первого месяца противовирусного лечения. Нежелательные явления достаточно часто отмечаются при лечении ЛСППД, однако характеризуются низкой степенью выраженности.

**Ключевые слова:** нежелательные явления, противовирусное лечение, ВГС, лекарственные средства прямого противовирусного действия.

**Objective.** The aim of the study was to evaluate the rates of adverse events in patients exposed to different regimens of antiviral treatment for HCV infection.

**Materials and methods.** The study was conducted in Minsk City Center for Infectious Hepatology (Minsk City Clinical Hospital for Infectious Diseases). Totally, the study included 755 patients. To analyze development of undesirable effects under the antiviral treatment all patients were divided into 4 groups depending on the drug therapy regimen used.

**Results.** Adverse events were observed in every group comprising totally 51.39% (388/755). Among the patients treated with interferon and ribavirin, the rate of adverse events was 95.8% (137/143). In the patients received ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin and either sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin or sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirin, adverse events rates were registered in 50.0% (16/32) and 39.65% (226/570), respectively.

**Conclusion.** After direct-acting antivirals were introduced in the treatment for HCV, the rates of anemia, thrombocytopenia, and leucopenia decreased significantly. The anemia incidence during the treatment with direct-acting antivirals could be attributed to ribavirin administration. The highest anemia incidence rates were observed during the first month of the treatment with direct-acting antivirals. Though adverse events during the direct-acting antivirals administration are not rare, their intensity was modest.

**Key words:** adverse events, antiviral treatment, HCV, direct-acting antivirals.

HEALTHCARE. 2019; 5: 56—61.

UNDESIRABLE EFFECTS OF ANTIVIRAL TREATMENT OF HCV-INFECTED PATIENTS

D. E. Danilov, D. V. Litvinchuk

Вирус гепатита С (ВГС) распространен во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, наибольшая распространенность ВГС отмечается в регионах Восточного Средиземноморья и Европы (2,3 и 1,5% соответственно), в других регионах она варьирует от 0,5 до 1,0%. По данным отчета этой же организации за 2018 г., около 71 млн человек в мире живут с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), около 399 000 человек ежегодно умирают от осложнений, связанных с ВГС-инфек-

цией, преимущественно от декомпенсации цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы [1]. При этом в Европейском регионе, на который приходится около 20% от общего количества пациентов с ХВГС (14 млн человек), ежегодно от осложнений ВГС-инфекции умирают около 112 500 человек, а распространенность в отдельных странах Восточной Европы и Центральной Азии достигает 3—6% [2].

Долгое время основными терапевтическими опциями для данной категории пациентов



являлись лекарственные средства на основе интерферона.

Лечение пегилированным интерфероном альфа (Пег-ИФН) в сочетании с рибавирином связано с потенциальным развитием серьезных нежелательных явлений, часто ведущих к прекращению терапии, и недостаточной эффективностью, что в немалой степени стимулировало разработку лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД) [3]. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением интерфероном, являются нейтропения и лейкопения (32 и 52% соответственно), реже анемия и тромбоцитопения (11 и 5% соответственно); эритема в месте инъекции ИФН была наиболее распространенным дерматологическим нежелательным явлением (27%), тогда как зуд и алопеция возникали реже (10 и 13% соответственно) [4]; частота возникновения депрессивных эпизодов составила 25% с наиболее критичным периодом на 12-й неделе лечения [5]. По мнению европейских исследователей, при двухкомпонентном лечении рибавирин гораздо больше влиял на эффективность, а не на выраженность побочных эффектов интерферона [6].

В настоящее время применение ЛСППД принципиально изменило не только эффективность лечения пациентов с ВГС-инфекцией, но и значительно уменьшило вероятность развития нежелательных явлений во время проведения противовирусного лечения.

Первыми ЛСППД явились ингибиторы протеазы вируса — боцепревир и телапревир. Объединенные результаты метаанализа показали, что частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) была значительно выше при трехкомпонентном лечении, чем при использовании стандартной комбинации Пег-ИФН и рибавирина (отношения шансов 3:16 для телапревира и 3:89 для боцепревира) [7]. Существенными недостатками лечения телапревиrom или боцепревиrom являлись возможность быстрого возникновения вирусной резистентности [8], длительная продолжительность лечения (от 24 до 48 нед) и явное увеличение частоты развития серьезных нежелательных явлений [8, 9]. Имеются данные об очень высокой частоте возникновения нежелательных гематологических явлений, однако тяжелые гематологические осложнения встречались нечасто. Гематологические осложнения регистрировались в основ-

ном через 3 или более месяца в начале лечения, после его окончания гематологические показатели возвращались ближе к исходным уровням [10]. Для коррекции возникающей анемии приходилось снижать дозу рибавирина и/или применять эритропоэтин [11]. В связи с этим разработка новых лекарственных средств продолжилась, а ингибиторы протеазы 1-го поколения больше не используются.

При использовании полностью безинтерфероновой схемы нежелательные явления отмечались реже, наиболее частыми были анемия, выраженная усталость и головная боль, чаще у пациентов, в схеме лекарственной терапии которых применялся рибавирин [12, 13]. Однако рибавирин не был единственной причиной возникающих нежелательных явлений, часть из них была обусловлена воздействием софосбувира, особенно у некоторых категорий пациентов [14]. Чуть реже может встречаться снижение уровня тромбоцитов, сыпь, тошнота или бессонница [15]. Имеются данные о потенциальной кардиотоксичности софосбувира [16]. В большинстве случаев развивающиеся нежелательные явления не приводят к досрочному прекращению лечения, однако у пациентов с высоким уровнем билирубина и низким уровнем альбумина до начала лечения высока вероятность развития декомпенсации функции печени и развития серьезных нежелательных явлений [17].

Представлялось интересным оценить частоту развития нежелательных явлений на основании данных реальной клинической практики с использованием наиболее распространенных терапевтических схем в Республике Беларусь.

### Материал и методы

В исследование включены пациенты с ВГС-инфекцией, у которых в период с 2007 по 2018 г. проводилось противовирусное лечение на базе Минского городского центра инфекционной гепатологии (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», Минск).

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: 1) наличие коинфекции с вирусом иммунодефицита человека; 2) наличие трансплантации печени в анамнезе; 3) острый гепатит С; 4) пролонгирование курса лечения (до 72 нед) при использовании лекарственного средства на основе интерферона.

Общее количество пациентов, участвовавших в исследовании, составило 755 человек.

Для анализа нежелательных явлений на фоне проводимого противовирусного лечения пациенты были разделены на группы в зависимости от применяемой схемы лекарственной терапии:

1-я группа (n=143) — пациенты с ВГС генотипа 1, получавшие лечение лекарственными средствами на основе интерферона в сочетании с рибавирином (IFN+RBV);

2-я группа (n=32) — пациенты ВГС генотипа 1, получавшие лечение омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир ± рибавирин (ЛСППД — классы ЛС: NS5A ингибитор, нуклеозидный NS5B ингибитор, NS3 ингибитор);

3-я группа (n=570) — пациенты, получавшие лечение схемами софосбувир/ледипасвир ± рибавирин или софосбувир + даклатасвир ± рибавирин (ЛСППД — NS5A ингибитор, нуклеозидный NS5B ингибитор);

4-я группа (n=10) — пациенты с ВГС генотипа 1, получавшие трехкомпонентное лечение (Пег-ИФН + рибавирин + боцепревир).

В связи с малым количеством пациентов в 4-й группе нежелательные явления в данной группе пациентов анализировались отдельно от других.

В связи с различными референтными значениями АЛТ у некоторых пациентов для унификации полученных данных они выражались в виде отношения абсолютных концентраций к верхним границам нормы (во сколько раз уровень АЛТ превышает верхнюю границу нормы).

В качестве референтных концентраций гемоглобина для женщин было принято значение 120 г/л, для мужчин — 130 г/л; референтных уровней тромбоцитов —  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоцитов —  $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Количественные признаки выражали в виде медианы и межквартильного размаха при распределении, не соответствующем закону нормального распределения; в случае нормального распределения — средним и стандартным отклонением в виде  $m \pm SD$ .

Сравнение количественных показателей проводили методом Краскела — Уоллиса, при обнаружении статистически значимых различий дополнительный анализ осуществляли апостериорным критерием Данна с поправкой на множественные сравнения методом Холма. Для величин с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента.

Для всех групп рассчитывали частоты и проценты встречаемости того или иного качествен-

ного признака. Исследование таблиц сопряженности выполняли при помощи критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовали точный критерий Фишера.

Проверку нормальности распределения количественных переменных выполняли методом Шапиро — Уилка [18]. При соответствии распределения анализируемых признаков закону нормального распределения использовали параметрические методы, в случае несоответствия — непараметрические методы описательной статистики.

Все расчеты проводили в статистическом пакете R версии 3.5.3 [19] с использованием библиотек gplots [20], rcompanion [21].

Результаты анализа считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Сравнение базовых характеристик пациентов по изучаемым группам представлена в табл. 1.

У всех пациентов с ВГС-инфекцией отмечались статистически значимые различия показателей возраста пациентов, стадий фиброза печени, концентрации гемоглобина и уровня тромбоцитов. При дополнительном анализе возраста выявлено, что возраст статистически значимо отличался только в группе с лечением интерфероном ( $p=0,013$  для 1-й и 2-й групп;  $p<0,001$  для 1-й и 3-й групп;  $p=0,055$  для 2-й и 3-й групп). При дополнительном анализе различий в стадиях фиброза (попарный критерий хи-квадрат с поправкой на множественные сравнения методом Холма) выявлено, что статистически значимые различия имеются только между 1-й и 3-й группами ( $p<0,001$  для 1-й и 3-й групп;  $p=0,055$  для 1-й и 2-й групп;  $p=0,805$  для 2-й и 3-й групп). При дополнительном анализе уровней тромбоцитов выявлено, что статистически значимые различия имеются только между 1-й и 3-й группами ( $p=0,008$  для 1-й и 3-й групп;  $p=0,919$  для 1-й и 2-й групп;  $p=0,191$  для 2-й и 3-й групп). Кроме того, при дополнительном анализе концентрации гемоглобина выявлено, что статистически значимые различия имеются только между 1-й и 3-й группами ( $p<0,001$  для 1-й и 3-й групп;  $p=0,527$  для 1-й и 2-й групп;  $p=0,06$  для 2-й и 3-й групп).

С клинической точки зрения данные различия можно объяснить тем, что лечение схемами, содержащими интерферон, получали

Таблица 1

## Характеристика показателей у пациентов с ВГС-инфекцией на момент начала лечения

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Пол:				
мужчины	68 (47,55%)	18 (56,25%)	226 (39,65%)	0,056*
женщины	75 (52,45%)	14 (43,75%)	344 (60,35%)	
Средний возраст, лет	38 [31; 47]	43 [38,75; 55,25]	52 [40; 63]	<0,001**
Пациенты с оценкой стадии фиброза:				
всего	74 (51,75%)	30 (93,75%)	494 (86,67%)	—
F0-F2	56 (75,67%)	16 (53,33%)	233 (47,16%)	<0,001*
F3	12 (16,22%)	6 (20,0%)	110 (22,27%)	
F4	6 (8,11%)	8 (26,67%)	151 (30,57%)	
АЛТ, верхние границы нормы	0,91 [0,58; 1,69]	0,86 [0,73; 1,09]	0,99 [0,66; 1,67]	0,3029**
Лейкоциты, $10^9$ /л	5,7 [4,8; 6,3]	5,67 [4,44; 6,80]	5,4 [4,5; 6,55]	0,551**
Тромбоциты, $10^9$ /л	198 [175; 233]	200 [173; 239]	182 [136; 224]	0,004**
Гемоглобин, г/л	150 [140; 163]	153 [140; 164]	144 [134; 155]	<0,001**

\*Метод хи-квадрат.

\*\*Тест Краскела — Уоллиса.

преимущественно пациенты более молодого возраста с менее продвинутыми стадиями фиброза печени (редко с тромбоцитопенией и анемией) в связи с риском декомпенсации функции печени при лечении интерфероном.

Как следует из табл. 1, применение ЛСППД позволило расширить доступ к лечению ВГС за счет пациентов более старшего возраста, а также пациентов с продвинутыми стадиями фиброза (циррозом) печени, в том числе у пациентов с анемией и тромбоцитопенией.

В 4-й группе преобладали мужчины (9 мужчин, 1 женщина), средний возраст составил  $50,1 \pm 9,4$  года. Преобладали пациенты с продвинутыми стадиями фиброза печени (70% — F3-F4). Среднее значение АЛТ составило  $2,04 \pm 1,12$  верхней границы нормы. Средний уровень лейкоцитов составил  $5,55 \pm 1,28 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов —  $190 \pm 49 \cdot 10^9$ /л, а средняя концентрация гемоглобина —  $151 \pm 20$  г/л.

Нежелательные явления, связанные с противовирусным лечением, выявлены у пациентов всех групп — 388 (51,39%) из 755 (табл. 2).

В 4-й группе нежелательные явления отмечались у 9 (90%) пациентов. Наиболее частыми были гематологические нарушения, в частности после начала лечения: лейкопения — 9 (100%) пациентов, анемия — 8 (88,89%), тромбоцитопения — 7 (87,5%).

Известно, что наличие в противовирусной схеме рибавирина повышает риск развития анемии. Все пациенты, получавшие противовирусное лечение по схемам, содержащим интерферон, принимали рибавирин. При использовании ЛСППД, в соответствии с клиническими руковод-

ствами, рибавирин используется только у отдельных категорий пациентов. При оценке влияния рибавирина на частоту развития анемии выявлены статистически значимые различия: анемия развивалась чаще у пациентов с наличием рибавирина в схеме лечения — 34 (44,16%) из 77 пациентов против 19 (4,65%) из 409 пациентов (критерий хи-квадрат,  $p < 0,001$ ).

Количество пациентов с анемией в контрольных точках противовирусного лечения в зависимости от наличия или отсутствия рибавирина в схеме представлено в табл. 3.

Таким образом, эволюция схем противовирусного лечения дает не только возможность повысить эффективность терапии, но и уменьшить частоту развития нежелательных явлений. Частота развития анемии, тромбоцитопении и лейкопении у пациентов с ВГС-инфекцией существенно снизилась при переходе на лечение с применением ЛСППД.

Вместе с тем, несмотря на появление новых высокоэффективных безинтерфероновых режимов, в соответствии с международными клиническими руководствами сохраняется необходимость применения рибавирина у отдельных групп пациентов. Рибавирин может обуславливать большую часть случаев развития анемии у пациентов, получавших лечение ЛСППД, причем у большинства пациентов анемия развивается в течение первого месяца противовирусного лечения.

Нежелательные явления достаточно часто отмечаются при лечении ЛСППД, однако они являются легкими и в большинстве случаев не требуют дополнительной медикаментозной коррекции и/или госпитализации.

Таблица 2

## Частота выявления нежелательных явлений у пациентов с ВГС-инфекцией

Нежелательное явление	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Анемия*	93 (72,09%) из 129	7 (24,14%) из 29	53 (10,91%) из 486
Лейкопения*	108 (90,76%) из 119	2 (8,70%) из 23	53 (11,73%) из 452
Тромбоцитопения*	72 (64,87%) из 111	3 (12,5%) из 24	43 (11,98%) из 359
Слабость	37 (25,87%)	0	47 (8,25%)
Повышение АД	2 (1,4%)	1 (3,12%)	3 (0,53%)
Нарушение сердечного ритма	7 (4,9%)	0	0
Головная боль	8 (5,5%)	0	14 (2,46%)
Головокружение	3 (2,1%)	0	5 (0,88%)
Бессонница	19 (13,29%)	1 (3,12%)	10 (1,75%)
Сонливость	1 (0,7%)	0	7 (1,23%)
Снижение внимания	0	0	2 (0,35%)
Изменение настроения	30 (20,98%)	0	7 (1,23%)
Миалгии	7 (4,9%)	1 (3,12%)	7 (1,23%)
Артралгии	4 (2,8%)	0	6 (1,05%)
Тошнота	8 (5,59%)	0	7 (1,23%)
Диарея	0	1 (3,12%)	5 (0,88%)
Гастроинтестинальные нарушения	17 (11,89%)	2 (6,25%)	19 (3,33%)
Дерматологические проявления	41 (28,67%)	1 (3,12%)	6 (1,05%)
Кожный зуд	22 (15,38%)	1 (3,12%)	4 (0,7%)
Кашель	19 (13,29%)	0	5 (0,88%)
Гриппоподобный синдром	71 (49,65%)	1 (3,12%)	6 (1,05%)
Бактериальные воспалительные процессы	1 (0,7%)	0	4 (0,7%)
Выпадение волос	18 (12,59%)	0	2 (0,35%)
Снижение массы тела	49 (34,27%)	0	0
Любое из вышеперечисленных нежелательных явлений	137 (95,8%)	16 (50,0%)	226 (39,65%)

\*Среди пациентов с отсутствием данных состояний на начало противовирусного лечения.

Таблица 3

## Развитие анемии в процессе лечения у пациентов 3-й группы (n=53)

Контрольная точка, нед	Общее количество пациентов с анемией	Из них прошедшие лечение по схеме	
		с рибавирином	без рибавирина
2	18 (33,95%)	11 (20,75%)	7 (13,20%)
4	22 (41,51%)	17 (32,08%)	5 (9,43%)
8	9 (16,98%)	4 (7,55%)	5 (9,43%)
12	2 (3,78%)	1 (1,89%)	1 (1,89%)
16*	2 (3,78%)	1 (1,89%)	1 (1,89%)

\*Контрольная точка для пациентов, получавших лечение в течение 24 нед.

## Контактная информация:

Данилов Дмитрий Евгеньевич — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 334-14-62.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Е. Д., Д. В. Л.  
Сбор и обработка материала: Д. Е. Д., Д. В. Л.  
Статистическая обработка данных: Д. Е. Д., Д. В. Л.  
Написание текста: Д. Е. Д., Д. В. Л.  
Редактирование: Д. Е. Д., Д. В. Л.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hepatitis C. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. Fact sheet — Hepatitis C in the WHO European Region. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/>

*communicable-diseases/hepatitis/data-and-statistics/fact-sheet-hepatitis-c-in-the-who-european-region.*

3. Jakobsen J. C., Nielsen E. E., Feinberg J., et al. Directacting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (9). Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012143.pub3/full>.

4. Druyts E., Thorlund K., Wu P., et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis c in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56(7): 961—7.

5. Vabo I. L. C., Ferreira L. E., Pace F. H. Depressive episode incidence in patients with chronic hepatitis c treated with pegylated interferon and ribavirin. *Arq. Gastroenterol.* 2016; 53(1): 20—4.

6. Schalm S. W., Hansen B. E., Chemello L., et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of



interferon in chronic hepatitis C: meta-analysis of individual patient data from European centers. *J. Hepatol.* 1997; 26(5): 961—6.

7. Pecoraro V., Cariani E., Villa E., Trenti T. Optimisation of triple therapy for patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2016; 46(8): 737—48.

8. Conteduca V., Sansonno D., Russi S., et al. Therapy of chronic hepatitis C virus infection in the era of direct-acting and host-targeting antiviral agents. *J. Infect.* 2014; 68(1): 1—20.

9. Righi E., Londero A., Carnelutti A., et al. Impact of new treatment options for hepatitis C virus infection in liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(38): 10760—75.

10. Butt A. A., Yan P., Shaikh O. S., et al. Virologic response and haematologic toxicity of boceprevir- and telaprevir-containing regimens in actual clinical settings. *J. Viral Hepat.* 2015; 22(9): 691—700.

11. Poordad F., Lawitz E., Reddy K. R., et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection—a randomized trial. *Gastroenterology.* 2013; 145(5): 1035—44.e5.

12. Chang C. Y., Nguyen P., Le A., et al. Real-world experience with interferon-free, direct acting antiviral therapies in Asian Americans with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(6): e6128.

13. Tong M. J., Chang P. W., Huynh T. T., et al. Adverse events associated with ribavirin in sofosbuvir-based therapies for patients with chronic hepatitis C: A community practice experience. *J. Dig. Dis.* 2016; 17(2): 113—21.

14. Ferreira V. L., Tonin F. S., Assis Jarek N. A., et al. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a

network meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2016; 41(5): 478—85.

15. Gayam V., Mandal A. K., Khalid M., et al. Sofosbuvir based regimens in the treatment of chronic hepatitis c with compensated liver cirrhosis in community care setting. *Int. J. Hepatol.* 2018; 2018: 4136253.

16. Mazzitelli M., Torti C., Sabatino J., et al. Evaluation of cardiac function by global longitudinal strain before and after treatment with sofosbuvir-based regimens in HCV infected patients. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18: 518.

17. Perumalswami P. V., Patel N., Bichoupan K., et al. High baseline bilirubin and low albumin predict liver decompensation and serious adverse events in HCV-infected patients treated with sofosbuvir-containing regimens. *J. Viral Hepat.* 2016; 23(9): 667—76.

18. Royston J. P. An extension of Shapiro and Wilk's W test for normality to large samples. *Appl. Statist.* 1982; 31(2): 115—24.

19. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019. Available at: <https://www.R-project.org>.

20. Warnes G. R., Bolker B., Bonebakker L., et al. gplots: Various R Programming Tools for Plotting Data. R package version 3.0.1.1. 2019. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=gplots>.

21. Mangiafico S. et al. Functions to support extension education program evaluation. R package version 2.1.1. 2019. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=rcompanion>.

Поступила 01.04.2019.

Принята к печати 10.04.2019.

## Читайте в следующих номерах:

### Клиническая медицина

- ✓ Е. Г. Сазонова, Т. В. Мохорт, Н. В. Карлович Тиреоидный статус пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и диабетической болезнью почек

### Лекции и обзоры

- ✓ Г. И. Герасимович Рождаемость и здоровье
- ✓ Ю. К. Абаев Афористика и медицина

### Круглый стол

- ✓ Медико-демографические проблемы в Республике Беларусь

### Сокровища медицинской мысли

- ✓ Стефан Цвейг Врачевание и психика



А. С. ФЕДУЛОВ, А. В. БОРИСОВ, Ю. В. МОСКОВСКИХ, Э. В. ДРАПКИН

## ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Рассматриваются результаты применения высокодозной полихимиотерапии с поддержкой аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе. Режимы предтрансплантационного кондиционирования средней и низкой интенсивности у пациентов с рассеянным склерозом имеют удовлетворительный профиль безопасности. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является эффективным методом терапии рассеянного склероза. Применение высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток позволяет достичь длительной стабилизации неврологической симптоматики при агрессивном течении заболевания.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, высокодозная полихимиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

*The results of the high-dose polychemotherapy use with the support of autologous transplantation of haematopoietic stem cells in multiple sclerosis are considered in this article. Regimens of the medium and low intensity pretransplantation conditioning in patients with multiple sclerosis have a satisfactory safety profile. The autologous haematopoietic stem cell transplantation is an effective method for treating multiple sclerosis. The high-dose polychemotherapy use with a subsequent transplantation of autologous haematopoietic stem cells makes possible achievement of a long-term stabilization of neurological symptoms during the disease aggressive course.*

**Key words:** multiple sclerosis, high-dose polychemotherapy, autologous haematopoietic stem cell transplantation, autologous transplantation.

HEALTHCARE. 2019; 5: 62—68.

**MULTIPLE SCLEROSIS: OUTCOMES OF AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

A. S. Fedulov, A. V. Borisov, Yu. V. Moskovskikh, E. V. Drapkin

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое, демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, ведущее к инвалидности больных и значительному снижению качества жизни [1].

В настоящее время имеются данные о полигенной наследственной предрасположенности к РС, которая формируется под действием более чем 200 генетических факторов. Эта предрасположенность реализуется под влиянием ряда внешних факторов: вирусные инфекции (особенно ретровирусы и вирус Эпштейна — Барр), недостаток витамина D, курение, изменение микробиома кишечника [2].

В основе патогенеза РС лежит активация аутореактивных Т-лимфоцитов, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, индуцируют воспаление, обуславливающее процессы демиелинизации и нейродегенерации. Вторично активированные макрофаги и микроглия также секретируют провоспалительные цитокины. В последние годы появляется все больше данных, указывающих на важную роль В-лимфоцитов в патогенезе РС, которая связана не только с продукцией аутоантител, но и с секрецией токсичных для олигодендроцитов цитокинов [3].

Во всем мире прослеживается тенденция нарастания числа случаев РС. Это связано как с улучшением диагностики, благодаря более широкому применению МРТ, так и с истинным увеличением заболеваемости по пока неясным причинам. По данным Атласа РС Международной федерации больных рассеянным склерозом (Multiple Sclerosis International Federation, MSIF), с 2008 по 2013 г. глобальная распространенность заболевания возросла на 10% — с 30 до 33 случаев на 100 000 населения. При отсутствии адекватного современного лечения до 50% пациентов через 10 лет заболевания имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет — ограничения в самостоятельном передвижении, а при длительности более 20 лет — проблемы в самообслуживании [4, 5]. Ожидаемая продолжительность жизни больных РС в среднем на 7—10 лет меньше, чем в общей популяции [6].

В настоящее время принято выделять следующие клинические формы РС:

1) ремиттирующий РС (РРС): характерны четко выраженные обострения с последующим полным или частичным регрессом неврологического дефицита и стабильным состоянием в период ремиссий (85—90% пациентов на ранних стадиях заболевания);

2) вторично-прогрессирующий РС (ВПРС): у 50% пациентов через 5—15 лет от начала заболевания ремиттирующий характер сменяется постепенным нарастанием неврологической симптоматики с редкими обострениями или без них;

3) первично-прогрессирующий (ППРС): в 10—15% случаев с самого начала отмечается нарастание уровня инвалидизации с редкими периодами стабилизации и временным незначительным улучшением. Как правило, ППРС характеризуется быстрым развитием стойкого выраженного неврологического дефицита.

В 2013 г. предложена новая классификация заболевания: неактивный РС (без обострений и без признаков активности по данным МРТ), активный РС (при наличии обострений или признаков активности заболевания по данным МРТ), РС с прогрессированием и РС без прогрессирования [7]. На основании учета особенностей клинического течения и необходимости применения агрессивных методов лечения выделяют следующие особые формы РС.

- Злокачественный РС (болезнь Марбурга (Marburg)) — острая форма тяжелого течения РС, характеризующаяся быстрым прогрессированием без ремиссий и в самых тяжелых случаях — смертью пациента в течение нескольких месяцев от начала заболевания. Частота развития такого варианта РС не превышает 5%.

- Агрессивный (быстро прогрессирующий) РС — тип течения заболевания, при котором имеет место наличие 2 или более обострений в течение одного года, ведущих к нарастанию уровня инвалидизации по шкале EDSS, и выявление 1 или более очага, накапливающего парамагнетик на T1-взвешенном изображении, или увеличение количества очагов на T2-взвешенном изображении по данным МРТ головного и/или спинного мозга по сравнению с предшествующим исследованием.

- Высокоактивный рассеянный склероз (ВАРС) — тип течения РС, при котором имеет место наличие 2 или более обострения в течение одного года и выявление 1 или более контрастируемого очага или увеличение количества очагов на T2-взвешенном изображении по данным МРТ головного и/или спинного мозга по сравнению с предшествующим исследованием.

Диагноз «рассеянный склероз» должен выставляться в соответствии с критериями McDonald, которые неоднократно подвергались пересмотрам [8—11]. В настоящее время наиболее широко используются критерии 2010 и 2017 гг., основанные на доказательстве диссеминации патологического процесса в пространстве и времени по данным клиники и/или МРТ.

Патогенетическая терапия РС включает назначение препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). В основные задачи терапии, изменяющей течение рассеянного склероза (ТИТРС), входят: стимуляция нейрорегенерации и ремиелинизации; подавление воспалительного процесса; регуляция иммунного ответа. По механизму действия среди ПИТРС выделяют: блокаторы пролиферации лимфоцитов (терифлу-

номид, кладрибин, митоксантрон), блокаторы миграции лимфоцитов (финголимод, натализумаб), интерфероны (бетаферон, авонекс, ребиф), иммуномодуляторы (глатирамера ацетат и глатиромоиды, лаквинимод, даклизумаб), цитолитические моноклональные антитела (окрелизумаб, алемтузумаб) и др. В настоящее время выделяют две стратегии назначения ТИТРС: индукционная и эскалационная терапия [12]. Индукция состоит в применении в начале заболевания более эффективных, но способных привести к тяжелым побочным действиям иммуносупрессивных препаратов (обычно коротким курсом) с последующим переходом на менее эффективные и более безопасные лекарственные средства. При эскалации лечение начинают с более безопасных препаратов с переходом в случае их неэффективности к более агрессивным методам.

С целью совершенствования оценки активности РС и эффективности применения ТИТРС разработаны критерии отсутствия активности заболевания — NEDA («no evidence of disease activity») [13]. Согласно их последней модификации — NEDA4, пациент не имеет признаков активности РС, если за период наблюдения не отмечаются: 1) обострения заболевания, 2) появление новых очагов демиелинизации на МРТ, 3) уменьшение объема головного мозга, 4) нарастание нетрудоспособности. Несмотря на успехи, достигнутые за последние десятилетия в терапии РС, только 20—40% пациентов при использовании ПИТРС в течение 2 лет соответствуют данным критериям. Мониторинг, проводившийся у пациентов с РС на протяжении более 3 лет, выявил снижение данного показателя до 7%. Таким образом, существует необходимость в разработке новых технологий, позволяющих повысить эффективность патогенетической терапии РС.

Применение клеточной терапии при различных заболеваниях центральной нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, детский церебральный паралич, болезнь Альцгеймера и др., показало обнадеживающие результаты [14, 15]. Для лечения РС используются различные типы стволовых клеток, в первую очередь гемопоэтические (ГСК) и мезенхимальные (МСК).

Использование высокодозной полихимиотерапии (ВПХТ) с поддержкой аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АуТГСК) основано на концепции реконструкции после полной или практически полной эрадикации дефектной иммунной системы, являющейся причиной заболевания. ВПХТ может приводить как к редукции аутоиммунных клеток, так и к многочисленным качественным изменениям в иммунной системе. Наиболее часто имеет место длительная супрессия CD4+ и CD45+ с редукцией пула аутоиммунных клеток. Основными механизмами действия ВПХТ+АуТГСК являются перепрограммирование дефектной иммунной системы с достижением иммунологической толерантности к собственным антигенам и реконструкция пула регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg) [16].

В качестве показаний к применению АуТГСК указываются следующие.

1. Подтвержденный клинически и по данным МРТ диагноз РС с нарастанием выраженности инвалидизации за последний год более 1 балла по шкале EDSS.

2. Отсутствие эффекта от предшествующей комбинированной терапии.

3. Возраст от 18 до 45 лет.

4. Нормальные возрастно-половые показатели клинико-лабораторного обследования.

5. Способность к самообслуживанию и передвижению в пространстве без посторонней помощи.

6. Достаточная мотивация пациента.

Противопоказаниями для применения АуТГСК являются следующие.

1. Беременность, кормление грудью.

2. Тяжелые сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, пневмония, сепсис, кровотечения, психические нарушения, декомпенсированный сахарный диабет, кахексия).

3. Выраженные отклонения от нормальных возрастнo-половых показателей.

4. Угрожающие жизни кровотечения.

5. Тяжелые психические нарушения.

6. Сопутствующие онкологические заболевания.

7. Наличие острого либо обострение хронического воспалительного процесса придаточных пазух носа.

8. Наличие острого либо обострение хронического воспалительного процесса в полости рта.

Технология АуТГСК включает несколько последовательных этапов: 1) мобилизация ГСК; 2) коллекция ГСК; 3) замораживание и хранение ГСК; 4) ВПХТ; 5) аутотрансплантация ГСК (восполнение гемопоэза); 6) посттрансплантационный период (рисунок).

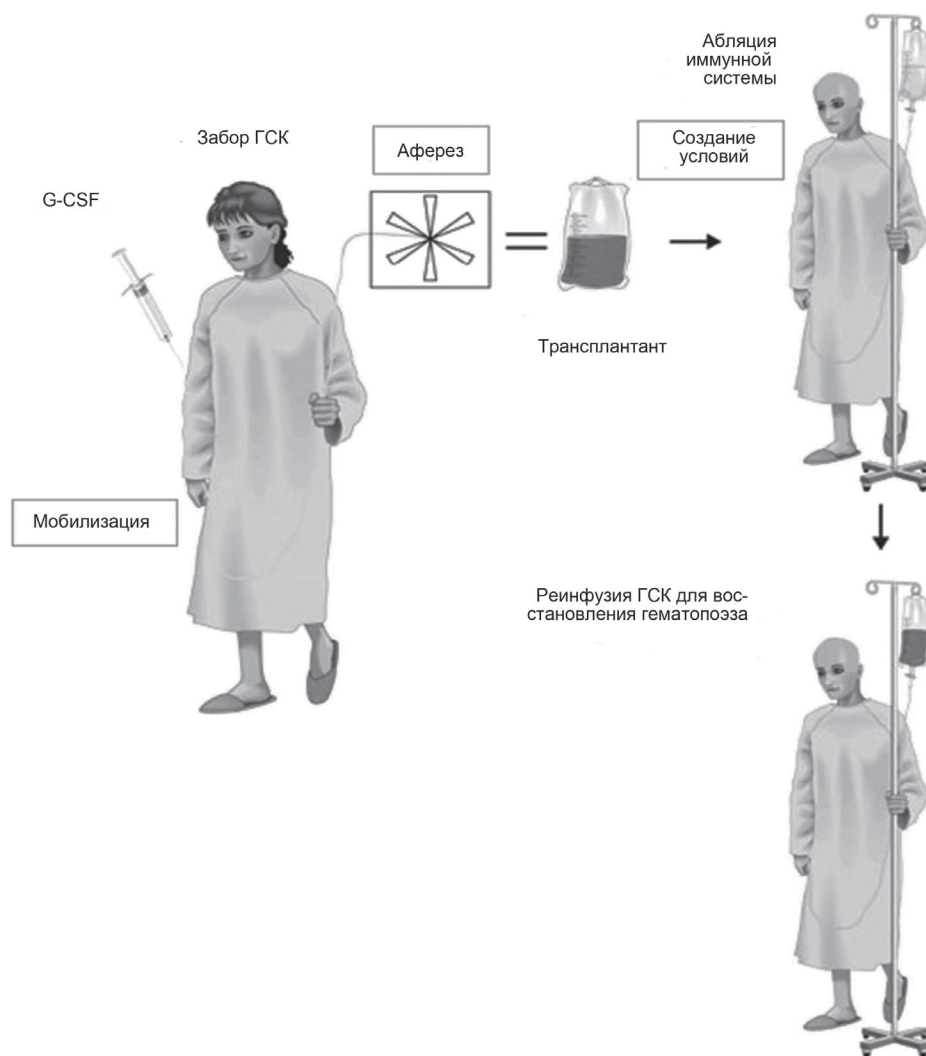
Выбор режима кондиционирования по-прежнему остается поводом для дискуссий. В научной медицинской литературе возрастает количество публикаций с изложением результатов применения различных протоколов ВПХТ+АуТГСК у пациентов с РС. По интенсивности режимы кондиционирования классифицируются на высокой, средней и низкой интенсивности, а по направленности действия — на миелоаблативные

(направленные на ГСК) и немиелоаблативные (обладающие лимфоаблативной активностью) [17].

К режимам высокой интенсивности относятся следующие: циклофосфамид (ЦФ; 120 мг/кг) + общее рентгеновское облучение (ОРО; 8—12 Гр) + антитимоцитарный глобулин (АТГ) с Т-клеточной деплецией графта, бусульфан (16 мг/кг) + ЦФ (120 мг/кг); бусульфан (16 мг/кг) + ЦФ (200 мг/кг) или только бусульфан (16 мг/кг).

Самым распространенным режимом средней интенсивности является режим BEAM-CSA, который включает кармустин (300 мг/м<sup>2</sup>), этопозид (200 мг/м<sup>2</sup>), цитарабин (200 мг/м<sup>2</sup>) и мелфалан (140 мг/м<sup>2</sup>). Другие режимы средней интенсивности: кармустин (300 мг/м<sup>2</sup>) + ЦФ (150—200 мг/кг), флударабин + ЦФ. К режимам низкой интенсивности относят ЦФ (200 мг/кг) + алемтузумаб или АТГ; ЦФ (120 мг/кг) + АТГ [18].

На первых этапах для предтрансплантационного кондиционирования использовались главным образом режимы высокой интенсивности. Однако данные мониторинга показали, что летальность, обусловленная ВПХТ+АуТГСК, спустя 3 года после



Этапы АуТГСК



трансплантации составила 7,3%. Этот факт обусловил отказ от применения режимов ВПХТ высокой интенсивности у пациентов с РС, позволивший сократить в последующем летальность до 1,3%. В настоящее время наиболее часто для предтрансплантационного кондиционирования применяются режимы BEAM-CSA и ЦФ+АТГ [19].

Ю. Л. Шевченко и соавт. выполнили исследование, в которое было включено 50 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет с верифицированным диагнозом РС [20]. Из них у 27 (54,0%) пациентов был ВППС, у 12 (24,0%) — ПППС и у 11 (22,0%) — РРС. Средний балл по шкале EDSS на этапе скрининга — 5,0 [1,5; 8,0]. Период наблюдения составлял 6 лет. Среднее количество трансплантированных клеток —  $2,5 \cdot 10^6$ /кг. После ВПХТ+АуТГСК у 51,6% пациентов развилась лихорадка, у 50% наблюдалась гепатотоксичность I и II степени тяжести. В результате мониторинга установлено, что у 28 (56,0%) пациентов имело место снижение выраженности инвалидизации по шкале EDSS, у 17 (34,0%) — стабилизация и у 4 (8,0%) — ухудшение.

J. Fagius и соавт. провели лечение 9 пациентов с агрессивным РС с использованием АуТГСК [21]. Средний возраст составлял 27 [9; 34] лет, продолжительность заболевания — 26 [4; 100] мес. Выраженность инвалидизации по шкале EDSS на этапе скрининга — 7,0 [3,5; 8,0] балла. Период наблюдения после трансплантации составил 20 [23; 47] мес. У всех пациентов при проведении ВПХТ наблюдались лихорадка, мукозит и алопеция; у 2 (22,2%) развился сепсис, у 2 (22,2%) — сывороточная болезнь. За время мониторинга отмечалось уменьшение значения медианы по шкале EDSS до 3,5 [1,0; 7,0] балла. Только у 1 (11,1%) пациента был рецидив спустя 7 мес после проведения клеточной терапии.

J. Burman и соавт. провели исследование у 48 пациентов с РС, из которых 40 (83,3%) имели РРС [22]. Средний балл по EDSS на этапе скрининга — 6,0 [1,0; 8,5]. Средняя продолжительность наблюдения после проведения АуТГСК — 47 мес. При проведении предтрансплантационного кондиционирования у всех пациентов наблюдалась алопеция, анемия, тромбоцитопения и лейкопения, у 50,0% больных развилась лихорадка с бактериемией, у 1 (2,0%) пациента — грибковая инфекция. Наиболее распространенными поздними побочными эффектами были реактивация герпеса (15%) и заболевания щитовидной железы (8,4%). Пятилетняя безрецидивная выживаемость по результатам МРТ составила 85%, выживаемость без прогрессирования по данным шкалы EDSS — 77%.

В 2015 г. G. Mancardi и соавт. опубликовали результаты II этапа клинических испытаний АуТГСК при РС [23, 24]. Это многоцентровое рандомизированное испытание, которое проводилось у 21 пациента с РРС и ВППС, имевшего прогрессирование выраженности инвалидизации по шкале EDSS. Группу сравнения составили пациенты с РС, получавшие митоксантрон. Медиана возраста составила 36 лет. Шкала EDSS на этапе скрининга — 6,5 [5,5; 6,5] балла. Средняя продолжительность наблюдения после проведения

АуТГСК составила 48 мес. Количество трансплантированных клеток —  $3\text{—}8 \cdot 10^6$ /кг. У всех пациентов после ВПХТ наблюдались лихорадка с бактериемией, алопеция, анемия, тромбоцитопения и лейкопения. В группе пациентов, проходивших АуТГСК, число новых очагов в T2-режиме на МРТ уменьшилось на 79%, снижение отношения риска (riskratio, RR) составило 21% ( $p=0,00016$ ). При сравнении результатов терапии между пациентами, которым проводилась АуТГСК и терапия митоксантроном, установлено, что число новых очагов демиелинизации в T2-режиме было достоверно меньше среди больных после трансплантации ( $p<0,05$ ), в то же время по шкале EDSS статистически достоверного различия между этими группами не отмечалось ( $p>0,05$ ).

H. L. Atkins и соавт. провели многоцентровое исследование, в котором участвовали 24 пациента с агрессивным РС [25]. Медиана возраста составила 34 [18; 50] года. Средний балл по шкале EDSS на этапе скрининга — 4,5 [3,0; 6,0]. Медиана продолжительности наблюдения — 6,7 [3,9; 12,7] года. Безрецидивная выживаемость через 3 года после трансплантации составила 69,6% (95% ДИ (46,6—84,2)). Динамика атрофических изменений головного мозга за время мониторинга у больных после АуТГСК не отличалась от таковой у пациентов без РС ( $p>0,05$ ). Устойчивое улучшение по EDSS зарегистрировано у 35% пациентов. Один (4,2%) из 24 пациентов умер от осложнений, связанных с трансплантацией.

На базе МНПЦ хирургии, трансплантации и гематологии проводилось исследование, в котором изучались результаты ВПХТ с последующей АуТГСК у пациентов с РС. В основную группу вошел 21 пациент с РС, проходивший ВПХТ+АуТГСК. В группу сравнения был включен 21 больной РС, получавший симптоматическую терапию. ВПХТ осуществляли по 2 протоколам: АТГ+ЦФ+метилпреднизолон (МП) у 10 (47,6%) пациентов и протокол BEAM-CSA (кармустин  $300 \text{ мг/м}^2$ , этопозид  $200 \text{ мг/м}^2$ , цитарабин  $200 \text{ мг/м}^2$  и мелфалан  $140 \text{ мг/м}^2$ ) у 11 (52,4%) пациентов. Наиболее частыми осложнениями при применении ВПХТ были: гематологическая токсичность (100%), алопеция (100%), мукозит (70% — при АТГ+ЦФ+МП, 63,6% — при BEAM-CSA), гастроинтестинальная токсичность и гепатотоксичность (70% — при АТГ+ЦФ+МП; 54,5% — при BEAM-CSA).

В течение 2 лет до проведения ВПХТ+АуТГСК у пациентов основной группы имело место прогрессирование неврологической симптоматики ( $\chi^2=28,26$ ;  $p<0,001$ ). За время наблюдения в посттрансплантационном периоде, которое составило 41,8 ( $29,0 \pm 67,2$ ) мес, статистически значимого увеличения выраженности инвалидизации по шкале EDSS у больных РС не отмечалось ( $p>0,05$ ). Анализ бессобытийной выживаемости показал, что среди пациентов, которым выполнялась АуТГСК, наблюдалась лучшая выживаемость без обострений и прогрессирования по сравнению с больными группы сравнения ( $p<0,05$ ; критерий Гехана — Вилкоксона: статистический критерий составил 4,53,  $p=0,00001$ ; F-критерий Кокса:  $F(18; 38)=6,996$ ,

## Исследования применения АуТГСК при РС

Авторы	Страна	Полученный результат
J. Burman et al., 2014, 2018	Швеция	Применение АуТГСК позволяет увеличить безрецидивную выживаемость у пациентов с РС
P. A. Muraro et al., 2016	Италия	Результаты исследований, проведенных в течение 20 лет, являются убедительным аргументом в пользу селективного использования АуТГСК у пациентов с ВАРС
H. L. Atkins et al., 2016	Канада	АуТГСК при РС позволяет увеличить безрецидивную выживаемость
G. Mancardi et al., 2015	Италия	АуТГСК превосходит терапию митоксантроном в отношении снижения частоты появления новых очагов демиелинизации на МРТ
Yu. L. Shevchenko et al., 2012	Россия	Подтверждение эффективности практического применения АуТГСК с предтрансплантационным кондиционированием низкой интенсивности у пациентов с РС
R. Saccardi et al., 2012	Италия	Применение АуТГСК позволяет достигнуть иммуносупрессивного эффекта, который по выраженности и продолжительности превосходит другие методы лечения РС
A. Lutterotti et al., 2012	Германия	Подтверждение эффективности использования АуТГСК для лечения РС
H. L. Atkins et al., 2012	Канада	Результаты исследований трансплантации аутологичных ГСК могут позволить выработать стандартные показания к АуТГСК при РС
B. Chen et al., 2012	Китай	АуТГСК является оправданным методом лечения тяжелых форм РС и имеет долгосрочный эффект
G. Mancardi et al., 2012	Италия	Исследование показывает, что АуТГСК с режимом кондиционирования ВЕАМ-США имеет устойчивый эффект в подавлении прогрессирования заболевания в агрессивных случаях РС, которые не реагируют на обычные методы лечения
M. Capobianco et al., 2012	Италия	Использование АуТГСК может быть эффективным и безопасным, но высок долгосрочный риск развития побочных эффектов вследствие агрессивной иммуносупрессии
A. Fassas et al., 2011	Греция	АуТГСК привела к значительному сокращению количества и объема активных очагов на МРТ у пациентов с РС
J. T. Reston et al., 2011	США	Пациенты с вторично-прогрессирующей формой РС, которая рефрактерна к стандартному лечению, имеют более длительную выживаемость без прогрессирования заболевания после АуТГСК с режимами кондиционирования средней интенсивности, чем с режимами кондиционирования высокой интенсивности
J. Xu et al., 2011	Китай	Пациенты с прогрессивным течением оптикоспинальной формы РС имеют более высокую частоту рецидивов, чем больные с типичным РС, прошедшие АуТГСК
F. A. Guimaraes et al., 2010	Бразилия	Несмотря на высокий риск осложнений, АуТГСК оказывает положительное влияние на качество жизни больных РС
E. Krasulova et al., 2010	Чехия	АуТГСК — целесообразный и эффективный метод лечения агрессивного РС
P. Tappenden et al., 2010	Великобритания	АуТГСК потенциально может достичь приемлемого уровня рентабельности при РС
C. Rogoan et al., 2009	Дания	Молодые больные РС с активными очагами демиелинизации, относительно небольшой длительностью заболевания и быстро прогрессирующим течением, имеющие низкие показатели инвалидизации, резистентные к традиционной терапии, являются лучшими кандидатами для АуТГСК
A. S. Burt et al., 2009	США	Немиелоаблативная АуТГСК у пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой РС уменьшает неврологический дефицит
J. Fagius et al., 2009	Швеция	АуТГСК может быть эффективным вариантом лечения прогрессирующей формы РС
A. Fassas et al., 2008	Греция	АуТГСК не только вызывает сокращение аутореактивных клонов, но и приводит к качественным иммунологическим изменениям, которые могли бы в итоге установить иммунологическую ауто толерантность; прогрессирование атрофии мозга замедляется со временем; при соблюдении критериев отбора пациентов риск смертности может быть сведен к минимуму
A. Saiz et al., 2008	Испания	АуТГСК не излечивает РС, но может привести к длительной стабилизации или снижению темпов при агрессивном течении заболевания

$p=0,00001$ ). Статистически значимых различий по выраженности инвалидизации после АуТГСК между группой ЦФ+АТГ+МП и группой BEAM-CSA выявлено не было ( $p<0,05$ ) [26]. В таблице приведены результаты исследований применения АуТГСК при РС.

Таким образом, АуТГСК является эффективным методом терапии тяжелых агрессивных форм РС, при которых наблюдается неуклонное прогрессирование выраженности инвалидизации, несмотря на использование ПИТРС. Впервые АуТГСК была использована для лечения РС более 20 лет назад и с тех пор применяется все шире. Свыше 1000 пациентов были пролечены с 1997 г. и зарегистрированы в Реестре The European Society for Blood and Marrow Transplantation до июня 2017 г. В Европе наиболее активно АуТГСК используется в Италии, Швеции и Великобритании. Ранее BEAM-CSA был самым распространенным режимом кондиционирования при РС, однако в последние годы в Европе чаще применяются режимы ВПХТ низкой интенсивности. Так, схема ЦФ+АТГ в настоящее время является, по-видимому, наиболее широко используемым режимом ВПХТ. В первую очередь это касается таких стран, как Швеция и Великобритания.

В настоящее время отсутствует единое мнение о том, какой из режимов предтрансплантационного кондиционирования обладает лучшим балансом между эффективностью и безопасностью. Рабочая группа по аутоиммунным заболеваниям The European Society for Blood and Marrow Transplantation осуществляет ретроспективный анализ, направленный на сравнение клинического исхода у пациентов с РС, получавших терапию по протоколам BEAM-CSA и ЦФ+АТГ.

Наибольшей эффективностью АуТГСК обладает, очевидно, у пациентов с РС молодого возраста, имеющих легкий или умеренный неврологический дефицит, рецидивно-ремиттирующую клиническую форму и МРТ-признаки активности заболевания (новые очаги демиелинизации или очаги, накапливающие парамагнетик) [24, 27—32]. АуТГСК может рассматриваться для использования в случае отсутствия эффекта от патогенетической терапии как первой, так и второй линии, когда становится ясно, что у пациента агрессивная форма заболевания, но до того, как он имеет выраженную инвалидизацию. Данная терапия должна применяться в тех случаях, когда воспалительные процессы преобладают над нейродегенерацией [33—35]. У больных с прогрессирующим нарастанием симптоматики без четких клинических рецидивов или признаков активности по данным МРТ этот метод, видимо, является малоэффективным. Однако, если пациент вошел в прогрессивную фазу заболевания недавно и имеет клинические и нейровизуализационные признаки активности процесса, использование АуТГСК оправдано. Следовательно, АуТГСК представляет собой лучший вариант патогенетической терапии пациентов с агрессивным РС, у которых достаточно быстро нарастает выраженность инвалидизации и воспалительные процессы преобладают над нейродегенерацией.

#### Контактная информация:

Борисов Алексей Викторович — к. м. н., доцент кафедры нервных и нейрохирургических болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-10-80.

#### Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Столяров И. Д. Рассеянный склероз: Справочник. Москва: РеалТайм; 2009: 240. [Gusev E. I., Boyko A. N., Stolyarov I. D. Multiple Sclerosis: A handbook. Moscow: Real Time; 2009: 240. (in Russian)]
2. Ramagopalan S. V., Dobson R., Meier U. C., Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7): 727—39.
3. Villar L. M., Espino M., Cavanillas M. L., et al. Immunological mechanisms that associate with oligoclonal IgM band synthesis in multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* 2010; 137(1): 51—9.
4. Попова Е. В., Бойко А. Н., Хачанова Н. В., Шаранова С. Н. Вирус Эпштейна — Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. Рассеянный склероз.* 2014; 2: 10—5. [Popova Ye. V., Boyko A. N., Khachanova N. V., Sharanova S. N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis (review). *J. Neurol. Psychiatr. named after S. S. Korsakov. Multiple sclerosis.* 2014; 2: 10—5. (in Russian)]
5. Milo R., Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(4-5): 518—24.
6. Гусев Е. И., ред.: Рассеянный склероз. Клинические рекомендации. Москва: Реал Тайм; 2018: 102. [Gusev E. I., ed. *Clinical recommendations: Multiple sclerosis.* Moscow. 2018: 102. (in Russian)]
7. Lublin F. D., Reingold S. C., Cohen J. A., et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83(3): 278—86.
8. Atlas of MS 2013. Available at: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>.
9. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011; 69(2): 292—302.
10. Bakhuraysah M. M., Siatskas C., Petratos S. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: is it a clinical reality? *Stem. Cell Res. Ther.* 2016; 7: 12.
11. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162—73.
12. Burman J., Iacobaeus E., Svenningsson A., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2014; 85(10): 1116—21.
13. Fassas A., Kimiskidis V. K., Sakellari I., et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology.* 2011; 76(12): 1066—70.
14. Lajimi A. A., Hagh M. F., Saki N., et al. Feasibility of cell therapy in multiple sclerosis: a systematic review of 83 studies. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* 2013; 7(1): 15—33.



15. Martinez-Morales P. L., Revilla A., Osana I., et al. Progress in stem cell therapy for major human neurological disorders. *Stem. Cell. Rev.* 2013; 9(5): 685—99.
16. Liao M. T., Amini F., Ramasamy T. S. The therapeutic potential of stem cells and progenitor cells for the treatment of Parkinson's disease. *Tissue Eng. Regen Med.* 2016; 13(5): 455—64.
17. Федулов А. С., Усс А. Л., Змачинский В. А. и др. Технология лечения пациентов с рассеянным склерозом с использованием иммуносупрессивной терапии с поддержкой аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Инструкция по применению. Минск; 2008. 8 с. [Fedulov A. S., Uss A. L., Zmachinskiy V. A. i dr. Technology for treating patients with multiple sclerosis using immunosuppressive therapy with the support of autologous haematopoietic stem cell transplantation. Instructions for use. Minsk; 2008. 8 s. (in Russian)]
18. Федулов А. С., Усс А. Л., Змачинский В. А. и др. Комплексное лечение больных рассеянным склерозом с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Инструкция по применению. Минск; 2007. 19 с. [Fedulov A. S., Uss A. L., Zmachinskiy V. A. i dr. Comprehensive treatment of patients with multiple sclerosis using autologous haematopoietic stem cell transplantation. Instructions for use. Minsk; 2007. 19 s. (in Russian)]
19. Freedman M. S., Rush C. A. Severe, highly active, or aggressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneap. Minn.)* 2016; 22(3): 761—84.
20. Shevchenko Y. L., Novik A. A., Kuznetsov A. N., et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *Exp. Hematol.* 2008; 36(8): 922—8.
21. Fagius J., Lundgren J., Oberg G. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Mult. Scler.* 2009; 15(2): 229—37.
22. Burman J., Tolf A., Hagglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2018; 89(2): 147—55.
23. Mancardi G., Sormani M. P., Muraro P. A., et al. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2018; 24(3): 245—55.
24. Mancardi G. L., Sormani M. P., Gualandi F., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology.* 2015; 84(10): 981—8.
25. Atkins H. L., Bowman M., Allan D., et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 388(1004): 576—85.
26. Федулов А. С., Борисов А. В., Зафранская М. М. и др. Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018; 118(8): 167—8. [Fedulov A. S., Borisov A. V., Zafranskaya M. M. i dr. High-dose polychemotherapy with subsequent autologous transplantation of haematopoietic stem cells in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Psychiatr. Named after S. S. Korsakov. Special Issues.* 2018; 118(8): 167—8. (in Russian)]
27. Muraro P. A., Martin R., Mancardi G. L., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(7): 391—405.
28. Rivera V. M. Multiple sclerosis: a global concern with multiple challenges in an era of advanced therapeutic complex molecules and biological medicines. *Biomedicines.* 2018; 6(4). pii: E112.
29. De Natale E. R., Wilson H., Pagano G., Politis M. Imaging transplantation in movement disorders. *Int. Rev. Neurobiol.* 2018; 143: 213—63.
30. Balassa K., Danby R., Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)* 2019; 80(1): 33—9.
31. Guillaume-Jugnot P., Badoglio M., Labopin M., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) in autoimmune disease adult patients in France: analysis of the long-term outcome from the French Society for Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Clin. Rheumatol.* 2019; 1—11.
32. Cohen J. A., Baldassari L. E., Atkins H. L., et al. Autologous haematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019. pii: S1083-8791(19)30139-9.
33. Atkins H. L., Freedman M. S. Five questions answered: a review of autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(4): 888—93.
34. Das J., Sharrack B., Snowden J. A. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a review of current literature and future directions for transplant haematologists and oncologists. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2019.
35. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L., et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Belg.* 2018; 118(2): 161—8.

Поступила 15.04.2019.

Принята к печати 19.04.2019.





## ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**1170. US Health Policy—2020 and Beyond. Политика США в области здравоохранения-2020 и в перспективе.** В 2017 г. расходы США на здравоохранение достигли 3,5 трлн долларов (18% ВВП), по прогнозам к 2027 г. они составят 22% ВВП. На стационары приходится 33% расходов, на зарплату — 20%, на лекарства — 18%. Затраты на семейную медицину, сестринский уход, стоматологию, службу скорой помощи в отдельности не превышают 5%. Частное медицинское страхование охватывало 197 млн человек (1,2 трлн долларов). Несмотря на такие затраты отмечаются рост сердечно-сосудистых заболеваний, увеличение смертности от употребления наркотиков и высокая распространенность ожирения. В преддверии предвыборной кампании США (2020) идет обсуждение системы здравоохранения, кандидаты вносят предложения по ее изменению и улучшению. Делается акцент на необходимости сокращения расходов и обсуждается вопрос о том, как сократить ежегодный рост расходов в области здравоохранения и в то же время расширить доступ к медицинскому обслуживанию (уменьшить количество незастрахованных), повысить качество услуг и сократить разницу заболеваемости в зависимости от принадлежности к той или иной этнической группе.



**1171. Initial Care of the Severely Injured Patient. Первичная помощь тяжелораненому пациенту.** В США травмы остаются основной причиной смерти в возрасте от 1 до 44 лет. Данные о военных медицинских потерях в Ираке и Афганистане свидетельствуют о том, что выживание зависит от времени, которое проходит от травмы до первичного хирургического вмешательства. Чем короче временной период, тем лучше результат. Приказ Министерства обороны США регламентирует необходимость эвакуации раненых в течение 60 мин после травмы. Поддерживается концепция «золотого часа», цель которой — добиться контроля над кровотечением на всех этапах медпомощи. Предложен четкий алгоритм: на догоспитальном этапе оказывается первичная помощь, накладывается свежезамороженная плазма, применяются антифибринолитические препараты, активная гипотермия, массивная трансфузия, осуществляется контроль гипотензии, быстрая эвакуация и транспортировка в стационар. В стационаре выполняются абдоминальная сонография, трансфузия цельной крови, реанимационная эндоваскулярная баллонная окклюзия аорты, хирургическая остановка кровотечения, интраперитонеальный диализ, нейромышечная блокада во время операции, окончательное устранение повреждения. Внедрение этого алгоритма необходимо для выживания пациентов с тяжелыми травмами, сопровождающимися массивной кровопотерей (ДТП, теракты).



**1172. Ensuring Equity and Justice in the Care and Outcomes of Patients With Cancer. Обеспечение равенства и справедливости в диагностике и результатах лечения онкологических пациентов.** Авторы обращают внимание на разницу в результатах лечения пациентов различных рас и материального достатка. В США 134 000 (22%) пациентов, умерших от онкологической патологии в 2018 г., могли бы жить, если бы проявили желание и самостоятельную активность в диагностике и лечении. Причиной расовых различий в исходах лечения рака являются системные факторы: менталитет населения, неравенство в применении методов ранней диагностики и качества лечения. Устранение различий при лечении онкологических пациентов требует не новых методов скрининга или лечения, а принятия мер, обеспечивающих равный доступ к высококачественному медицинскому обслуживанию. Решение этой проблемы лежит не в компетенции медицинской науки и практики, а в совершенствовании социальной политики.



**1173. Addressing the Physician Shortage. The Peril of Ignoring Demography. Решение проблемы дефицита врачей. Опасность игнорирования демографической ситуации.** Система здравоохранения США находится в периоде неопределенности: неясные перспективы медицинского финансирования и страхования, выраженная нехватка врачей. Основным фактором, способствующим нехватке рабочей силы, является демографическая ситуация. В период с 2015 по 2030 г. население в возрасте 65 лет и старше увеличится на 55%, более трети всех практикующих врачей будут в возрасте старше 65 лет. К 2030 г. дефицит врачей составит 41 000—105 000. Особенно остро это коснется хирургических специальностей (прогнозируемый дефицит составит 20 000—29 000) и специалистов первичной медико-санитарной помощи. Обеспечить доступность медпомощи в настоящее время можно при помощи фельдшеров или медсестер общей практики. Телемедицина может обеспечить доступность медпомощи, но для этого потребуется достаточное количество врачей. Предлагается увеличить набор в медицинские университеты в соответствии с потребностями системы здравоохранения.



**1174. Measles Outbreak: New York Declares Health Emergency, Requiring Vaccinations in Parts of Brooklyn. Вспышка кори: Нью-Йорк объявляет чрезвычайную ситуацию, требующую вакцинации в некоторых районах.** С сентября 2018 г. отмечен резкий рост заболеваемости корью в Нью-Йорке: 285 подтвержденных случаев, из них 5 пациентов госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Городские власти вели просветительскую и пропагандистскую работу, убеждая вакцинировать детей. В марте был принят запрет на посещение школ непривитыми учащимися. Но поскольку число случаев кори растет, а движение против вакцинации разрастается, власти признали, что ранее принятые меры не эффективны. 10.04.2019 мэр объявил чрезвычайную ситуацию, которая обязует непривитых граждан, живущих в Бруклине, привиться против кори. В качестве наказания за невыполнение предусмотрен штраф в размере 1000 долларов. Если родители после выплаты штрафа отказываются от вакцинации, для урегулирования отношений привлекаются адвокаты и дальнейшее разбирательство переносится в судебные инстанции.



**1175. Two-Hourly Repositioning for Prevention of Pressure Ulcers in the Elderly: Patient Safety or Elder Abuse? Переворачивание каждые 2 часа с целью профилактики пролежней у пожилых — уход или издевательство?** Десятилетиями в учреждениях по уходу за пожилыми с целью профилактики пролежней практикуется переворачивание пациентов каждые 2 часа. Авторами установлено, что, несмотря на это, у более трети пациентов они все равно развились. Причинение психологических неудобств отмечены у 70% пациентов. Авторы делают вывод, что практика переворачивания — форма издевательства над пациентами, которая является противозаконной. Решение проблемы заключается в применении воздушных матрасов с альтернирующим давлением. В данных матрасах давление на тело пациентов снижается и изменяется каждые несколько минут. Все происходит гладко и плавно, и пациент не пробуждается и не беспокоится, что совершенно не сравнимо с манипуляциями медиков. И хотя данные матрасы больше обычных, их применение экономически более выгодно, затраты составляют 1,40 долларов США в день на пациента. Лечение пролежней гораздо дороже.



Ознакомиться с предыдущими материалами данной рубрики можно на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by) в разделе «Дайджест медицинской литературы».

Подготовил Ю. Г. Дегтярев



## ВРАЧ И ПАЦИЕНТ: БАЛАНС ПРАВ И ОТВЕТСТВЕННОСТИ

*В современных условиях в рамках социальных взаимодействий права пациентов расширяются. Врач не является единственным источником информации о болезни, диагностике, лечении, неблагоприятных исходах в процессе оказания медицинской помощи. Медицинский персонал и вся система здравоохранения находятся под пристальным контролем со стороны государства, общества, компетентных органов, граждан. Профессия врача стала самой обсуждаемой в СМИ, причем подача информации ведется не в позитивном контексте. Это приводит к формированию у населения недоверия ко всей системе здравоохранения. Для решения возникающих проблем необходимо наладить диалог между врачами, пациентами и юристами.*

*В редакции журнала «Здравоохранение. Healthcare» состоялся круглый стол, посвященный вопросам взаимоотношений между медицинскими работниками и пациентами. Данная дискуссия является продолжением обсуждения правовых аспектов медицинской деятельности (см. журнал «Здравоохранение. Healthcare», 2018, № 11).*

*Ознакомиться с видеозаписью круглого стола, задать вопросы, принять участие в дискуссии можно на сайте журнала «Здравоохранение. Healthcare» [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by).*

**Ю. Г. Дегтярев**, зам. главного редактора журнала «Здравоохранение», доцент кафедры детской хирургии Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук:

— Дискуссию уместно начать со слов Леонида Михайловича Рошалья, президента Союза медицинского сообщества «Национальной медицинской палаты» (Российская Федерация): «Все понимают, в какой сложнейшей ситуации находится отечественное здравоохранение и сколько людей им недовольны. Это героизм врачебного сообщества, от рядовой медсестры до министра, — работать сейчас. Скажу откровенно: никогда медицинские организации не работали в таких сложных условиях, как сегодня»\*. Сказанное касается и нашей страны. Система здравоохранения испытывает информационный прессинг со стороны СМИ, граждан, компетентных органов, государства. Учитывая международный опыт, можно прогнозировать его усиление. На прошедшем ранее круглом столе, посвященном вопросам информированного согласия, Андрей Андреевич Бобченко предложил сформировать систему, которая бы удовлетворяла интересам и пациента, и медицинского работника. Андрей Андреевич, как Минздрав регламентирует вопросы общения врача с пациентом с учетом современных тенденций: открытости и прозрачности деятельности медицинских учреждений, цифровизации медицины?

**А. А. Бобченко**, начальник юридического отдела Министерства здравоохранения Республики Беларусь:

— Я хотел бы сегодня рассказать о проделанной работе в этом направлении и перспективах. В результате внедрения электронного здравоохранения появилась потребность в создании и регулировании ново-

го института телемедицины, который позволит обеспечить не только общение двух специалистов, но и консультирование пациента. Первичный осмотр пройдет при личной встрече, после чего пациент сможет получать консультации от своего лечащего врача в личном кабинете пользователя или связываться с ним с помощью сайта. При использовании личного кабинета мы столкнулись с проблемой обеспечения прав конфиденциальности общения пациента и врача. Информация должна быть защищена не только от злоупотреблений медицинским работником, но и от нарушений, которые могут возникнуть со стороны поставщика электронных услуг. Мы обязаны проработать технические решения, которые позволят гарантировать защиту прав врача и пациента. В проекте закона «О здравоохранении», разработкой которого в настоящее время занимается Минздрав, ряд норм будет посвящен телемедицинскому консультированию. Также в новой редакции закона близкие родственники и члены семьи получают право посещать пациентов в стационаре, но при условии соблюдения ими правил внутреннего распорядка учреждения. В дальнейшем Минздрав инициирует общественное обсуждение законопроекта, в ходе которого все заинтересованные стороны получат возможность высказаться.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Александр Михайлович, наиболее «закрытыми» традиционно считаются отделения интенсивной терапии и реанимации, предполагается ли изменение режима их работы?

**А. М. Дзядзько**, руководитель отдела анестезиологии и реанимации Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии, доктор медицинских наук, доцент, главный

\*Рошаль Л. Национальная медицинская палата берет под свою защиту каждого доктора, который входит в ее состав. Вестник Росздравнадзора. 2016; 2: 33—4.

*внештатный специалист по анестезиологии и реанимации Министерства здравоохранения Республики Беларусь:*

— Реанимационные отделения, безусловно, должны быть открытыми, их недоступность — пережиток прошлого. Никакой инфекционной опасности от посетителей нет. Опыт показывает, что лучше, чем родственники, никто не будет ухаживать за больным. Хотя случается, что дети привозят в больницу своих престарелых родителей и уезжают на отдых, а потом возвращаются и пишут жалобы. Кроме того, присутствие родственников дисциплинирует медицинских работников. Пациент самостоятельно может решать, кого бы он хотел видеть около себя во время болезни. Конечно, невозможен допуск к больным туберкулезом, также не стоит всех пускать в акушерские стационары. Учреждение самостоятельно может решать, в какие отделения допускать посетителей.

**А. А. Бобченко:**

— Медицинские работники выступают за обеспечение в полной мере равенства сторон, партнерские отношения медицинского работника и пациента с учетом автономии личности. Мы предлагали заключать договор безвозмездного оказания услуг с пациентом. Этот документ мог бы урегулировать объем прав и обязанностей двух сторон — пациента и учреждения здравоохранения. Например, пациент соблюдает правила внутреннего распорядка учреждения, а ему соответственно должна быть оказана необходимая качественная медицинская помощь. Такая инициатива пока не нашла поддержки. Возникла потребность создать общественный совет при Минздраве. Радует, что журнал «Здравоохранение» предоставляет возможность общаться представителям разных органов, обсуждать актуальные вопросы системно и конструктивно. Медицинский работник чувствует себя не вполне защищенным, он полагает, что предоставлен сам себе, что ему уделяется недостаточно внимания со стороны органов государственного управления здравоохранением. В действительности это не так. В минувшем году Минздрав выступил с инициативой о расширении перечня лиц, подлежащих уголовно-правовой защите, распространив действие статьи 366 Уголовного кодекса Республики Беларусь на медицинских работников — лиц, выполняющих служебные или профессиональные обязанности при оказании медицинской помощи, а также их близких. Кроме того, мы предлагали изменить перечень обстоятельств, отягчающих ответственность, включив в него совершение преступления в отношении медицинского работника или его близкого в связи с оказанием помощи. Указанные предложения на данном этапе не были поддержаны Верховным Судом и Национальным центром законодательства и правовых исследований Республики Беларусь, но мы полагаем, что вернемся к этой теме в ходе очередной переработки Уголовного кодекса Республики Беларусь.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Необходимо отметить, что медработники нередко сталкиваются с агрессией пациентов. Число слу-

чаев, когда медики на своем рабочем месте становятся жертвами в результате противоправных действий, достигает 20 в год. Причем даже детские врачи страдают от агрессивных родителей пациентов. Светлана Валентиновна, в коммерческом центре встречаются такие ситуации?

**С. В. Ширяева, заместитель директора медицинского центра «ЛОДЭ»:**

— Конечно. Не думаю, что частота таких случаев отличается от существующей в государственных клиниках.

**А. А. Бобченко:**

— Минздрав поставил цель решить вопрос о страховании гражданской ответственности медицинских работников. Ведется работа по уменьшению стоимости страхового полиса, определению доступного размера страхового взноса. Есть идея создать институт медиации в здравоохранении. Ее реализацией займется структурное подразделение РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, в который могли бы обращаться и пациенты, и медицинские работники.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Владимир Петрович, что целесообразно изменить в Законе Республики Беларусь «О здравоохранении» с учетом современных тенденций и опыта отечественной юриспруденции?

**В. П. Мороз, зам. директора Института переподготовки и повышения квалификации судей, работников прокуратуры, судов и учреждений юстиции Белорусского государственного университета, кандидат юридических наук, доцент:**

— Растущее число жалоб на врачей со стороны пациентов мотивирует сделать одним из ключевых принципов нового проекта закона «О здравоохранении» развитие партнерских отношений врача и пациента. Нам необходимо в корне поменять парадигму коммуникации между врачом и пациентом, государством и медициной. В статье 45 Конституции Республики Беларусь закреплено право граждан на охрану здоровья. Но в статье 12 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах, принятого Генеральной Ассамблей ООН, право на здоровье рассматривается намного шире. Здоровье — неотъемлемое субъективное право, нематериальное благо, принадлежащее каждому человеку. Существующая парадигма отношений врача и пациента учитывает только норму статьи 45 Конституции Республики Беларусь и принципы, заложенные в Законе Республики Беларусь «О здравоохранении», то есть врач выступает своего рода представителем государства и осуществляет функции по охране здоровья. Однако эти отношения намного шире. Реализовывая право на здоровье, не нужно забывать о других правах, закрепленных, в частности, в Международном пакте о гражданских и политических правах: право на личную неприкосновенность, право на невмешательство в личную жизнь и другие. Эти права должны составлять основу регулирования



отношений между врачом и пациентом. В балансе прав врача и пациента немаловажную роль играет также место врача в обществе. Сегодня статус врача, исходя из отношения и оплаты, низведен до небывало низкого уровня. Повышение государством социального статуса врача будет способствовать защите прав пациента и медработника.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Статус врача формируется долгим периодом профессиональной подготовки, повышенной ответственностью, которая приводит к постоянному психологическому напряжению. Это аналогично работе с особыми условиями труда, источниками повышенной опасности. Игорь Александрович, в чем заключаются особенности отношений между врачом и пациентом при лечении и диспансерном наблюдении пациентов с ВИЧ-инфекцией?

**И. А. Карпов, зав. кафедрой инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный инфекционист Министерства здравоохранения Республики Беларусь:**

— Я стоял у истоков организации работы с этой группой пациентов и с большим удовольствием прокомментирую сложившуюся ситуацию. В настоящее время в Республике Беларусь есть должность главного специалиста по ВИЧ-инфекции. Основное правило отношений с этой группой пациентов — признание факта, что пациент с ВИЧ-положительным статусом такой же, как и любой другой. Чрезвычайно важно, чтобы это понимали и медицинские работники, и общество. К нам обращаются очень разные люди с непростой судьбой, от социально адаптированных до маргиналов. Отношение со стороны общественности они заслуживают такое же, как и любой другой человек. Очень хорошо, когда остаются совершенно традиционные отношения с врачом, присутствует взаимная человеческая симпатия и поддержка. Пациент, принимающий эффективную антиретровирусную терапию, имеет сниженную вирусную нагрузку, и вероятность передать заболевание здоровому человеку сводится к нулю. В Светлогорске, который долгое время был эпицентром ВИЧ-инфекции в Беларуси, в настоящее время ситуация стабилизировалась, снизилось количество вновь инфицированных людей. В течение 3—4 лет уже нет ни одной беременной женщины с положительным ВИЧ-статусом.

Вопросы, которые мы сейчас обсуждаем, абсолютно неизбежны. Мы вышли из другого общества, принципов, экономики. Как оказалось, экономическую базу перестроить намного проще, чем взаимоотношения между людьми и те социальные убеждения, которые мы впитали. Для врача на первом месте всегда должен оставаться принцип оказания помощи другому человеку. Также я хотел бы обратить внимание на взаимодействие со следственным комитетом при медицинских трактовках сложных ситуаций. Здесь нужно понимание со всех сторон, иногда это сделать трудно.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Защита прав и законных интересов всех граждан, выявление причин и условий, приводящих к нарушению законодательства и принятие мер по их устранению являются основными задачами Следственного комитета Республики Беларусь. Юрий Францевич, какой Вы видите оптимальную систему правового регулирования отношений в сфере здравоохранения?

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

— Основным правовым документом является Закон Республики Беларусь «О здравоохранении». Очень хорошо, что Минздрав инициировал и прорабатывает совместно с другими государственными органами внесение в него изменений. В ходе такой работы следует обратить внимание на следующие аспекты. Во-первых, любая система здравоохранения базируется на общественных отношениях, складывающихся между врачом и пациентом. В праве такие закономерности отражаются в принципах. Однако в статье 3 «Основные принципы государственной политики Республики Беларусь в области здравоохранения» упомянутого закона не заложены принципы, которые мы сегодня обсуждаем. В результате баланс взаимоотношений врача и пациента не рассматривается в праве как одно из основных направлений деятельности системы здравоохранения.

Во-вторых, если в основе деятельности системы здравоохранения лежит принцип сотрудничества, транспарентности, баланса интересов врача и пациента, значит, иные нормы закона должны содержать соответствующие права, обязанности и ответственность как врача, так и пациента. Эти нормы должны воплощать в жизнь принцип баланса интересов врача и пациента. Более того, права врача должны корреспондироваться с обязанностями пациента (быть связаны между собой), и наоборот. Приведу простой пример, с которым сталкивался каждый врач. Он выписывает пациенту лекарства, имеющему право получать их за счет государства, но пациент игнорирует назначение и лекарства не приобретает. Лечение не проводится, эффекта полного восстановления здоровья нет, а потом он приходит на прием закрыть лист нетрудоспособности. В этом случае страдает пациент, поскольку не выздоравливает, и врач, потому что потратил время и не получил ожидаемого эффекта. Средства, которые можно было направить в другую область здравоохранения, используются необдуманно, впустую.

В-третьих, в случае нарушения юридической обязанности должна наступать ответственность. При этом она должна носить не только негативный (привлечение к уголовной, административной, трудовой ответственности), но и позитивный характер. В правовой норме должно быть закреплено, за что и какую ответственность несет человек. Это позволит повысить



правосознание как пациентов, так и врачей. Приведу простой пример. Личный кабинет и электронный рецепт позволяют доктору получить информацию о том, приступил ли пациент к лечению. Если нет, то следует выяснить, почему. Может, врач назначил слишком дорогие лекарства и человек не в состоянии их купить? Или пациент легкомысленно относится к лечению и систематически нарушает рекомендации врача? Целый пласт проблем во взаимоотношениях врача и пациента можно было бы устранить, если урегулировать то, о чем мы сегодня говорим, довести эти решения до сознания врачей, пациентов.

Таким образом, назрела необходимость в новом проекте закона системно урегулировать баланс правового статуса врача и пациента, определить принципы, которые лягут в основу медицинской деятельности и позволят сформулировать соответствующие права, обязанности и ответственность участников данных правоотношений.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Это является функцией законодательных органов и вопрос естественно к представителям Национального собрания Республики Беларусь. Как происходит работа над внесением дополнений в Закон Республики Беларусь «О здравоохранении»? Куда движется белорусское законодательство в системе здравоохранения?

**Д. Е. Шевцов, председатель Белорусской ассоциации врачей, зам. председателя Постоянной комиссии по международным делам Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь:**

— Система здравоохранения — область, которая модернизируется постоянно. В терапевтических специальностях внедрение новых технологий происходит каждый год, в анестезиологии и реаниматологии — намного чаще. Поэтому и законы, касающиеся системы здравоохранения, через определенный период времени требуют изменений, дополнений. Я полностью согласен с позицией Юрия Францевича о необходимости урегулирования партнерских отношений между пациентом и врачом, четко прописанных обязанностях врача и пациента. Пока что в Законе Республики Беларусь «О здравоохранении» мы делаем упор на обязанности врача и забываем об обязанностях пациента. Беларусь — одна из немногих стран, сохранившая систему здравоохранения, финансируемую из государственного бюджета, которую мы порой ошибочно называем бесплатной. Бесплатной медицины не существует. Статистика утверждает, что в Беларуси только 40% пациентов привержены к лечению, 40% пациентов заканчивают лечение самостоятельно и 20% не выполняют назначения совсем. Мы ставим перед медицинским работником сложные задачи, но забываем о том, что 60% пациентов глубоко безразлично относятся к своему здоровью, пока оно есть. Пациент, который игнорирует назначения врача на ранней стадии заболевания, в дальнейшем требует более сложного и дорогостоящего лечения. В итоге врач становится заложником ситуации, он не смог вылечить пациента, и тот

предъявляет претензии. Начинается проверка врачебных назначений, качества и объема оказанной медицинской помощи, и абсолютно не учитываются обязанности пациента заботиться о своем здоровье. Есть данные, которые свидетельствуют о том, что из года в год у одних и тех же пациентов не улучшаются, а только усугубляются показатели факторов риска. Мы не считаем экономический ущерб, который наносит государству смерть человека, находящегося в трудоспособном возрасте. В год вклад в ВВП человека в трудоспособном возрасте составляет около 10 000 долларов США. Если он умирает в раннем трудоспособном возрасте, не доживает до пенсии 10—15 лет, то недополученная прибыль государства составляет 100 000—150 000 долларов США. Прямые ожидаемые экономические потери от смертности населения в трудоспособном возрасте составляют миллионы долларов. Государство с этой точки зрения имеет законное право предъявлять претензии тем пациентам, которые не сохраняют свое здоровье.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Дмитрий Евгеньевич, Вы являетесь председателем Белорусской ассоциации врачей. Каким образом это общественное объединение участвует в защите прав и интересов членов организации, установлении отношений между пациентами и врачами?

**Д. Е. Шевцов:**

— Существует адвокатская служба, которая оказывает юридическую и правовую помощь врачам. Но врачи сами крайне редко обращаются за такой помощью. Бывают вопиющие случаи, когда врачи сталкиваются с потребительским экстремизмом со стороны пациента, необходима правовая защита, но они не хотят доводить такие ситуации до логического завершения. С одной стороны, главным качеством медицинской профессии является гуманность, а с другой — врач, не стремясь отстаивать свои права, поощряет грубое поведение и безнаказанность пациентов.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Очень остро данные проблемы стоят перед анестезиологами-реаниматологами, врачами крайне сложной и чрезвычайно ответственной специальности, работающими с пациентами на грани жизни и смерти. Важно не только гуманное отношение непосредственно к пациенту, который находится в тяжелом состоянии, но и его близким. Как решаются проблемы коммуникаций в отделениях интенсивной терапии и реанимации?

**А. М. Дзядзько:**

— На врачей анестезиологов-реаниматологов жалуются не меньше, чем на остальных. Более того, как раз в отделениях реанимации концентрируются все внутрибольничные проблемы. Советская модель здравоохранения была основана на классических патерналистских отношениях между пациентом и врачом, а сейчас активно внедряется другая парадигма. Медицинская услуга становится товаром, таким же как и услуга автосервиса. Кроме того, мы видим и издержки нашей социальной политики в здравоохранении. Происходит крен в социальную

функцию здравоохранения, а не медицинскую. В реанимационные отделения часто госпитализируют безнадежных пациентов. Благодаря технологиям мы можем искусственно поддерживать функционирование основных систем организма длительное время, но такие пациенты все равно умирают. Нужны какие-то другие варианты помощи таким людям. Объективным критерием является то, что, например, в соседней Польше в 3 раза меньше реанимационных коек, чем в Беларуси. В 2017 г. у нас каждый 4-й госпитализированный пациент лечился в реанимации, в Польше — каждый 5-й. Значит, средства вкладываются не по назначению. Паллиативная помощь у нас пока развивается слабо.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Создание системы паллиативной помощи — это сложный процесс, в котором участвуют в том числе и социальные службы, и бюро медико-социальной экспертизы. Ее развитие снизит нагрузку на отделения интенсивной терапии и реанимации. Александр Михайлович, какую позицию занимает Республиканская ассоциация анестезиологов и реаниматологов при возникновении спорных вопросов в отношениях врачей анестезиологов-реаниматологов и пациентов?

**А. М. Дзядзько:**

— В прошлом году ассоциация участвовала в трех судебных процессах против анестезиологов и реаниматологов, два из них были уголовные, один — административный. Мы посещали суды, консультировались с экспертами. Думаю, в значительной степени благодаря позиции ассоциации в двух случаях удалось отстоять интересы врачей. Мы пришли к выводу, что существуют системные, повторяющиеся проблемы, и пора от разговоров переходить к действию. Например, в Законе Республики Беларусь «О здравоохранении» нет понятия «осложнение». Указаны дефиниции нежелательных реакций, побочных действий. Отсутствуют критерии надлежащего оказания медицинской помощи. Вместе с тем юристы в процессе уголовных дел предъявляют врачам обвинения именно в ненадлежащем исполнении медицинских обязанностей, за что их и наказывают. А что такое надлежащее исполнение? Судмедэкспертиза может вынести такую формулировку как «некачественная анестезия». Что значит некачественная? По представлениям медиков, при некачественной анестезии остается боль во время вмешательства. Но, оказывается, качество анестезии экспертами оценивается по исходу операции, и если с человеком что-то случилось, есть жалоба, то анестезия может быть признана некачественной, а значит, и медицинские обязанности были выполнены ненадлежащим способом. В результате такие заключения априори оставляют врача виноватым при любом осложнении. Это вызывает обеспокоенность у медиков, особенно у молодых врачей, запугивает их, мешает профессиональному развитию, вызывает отток кадров за границу. Я предлагаю внести в Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» конкретные изменения для декриминализации осложнений, возникающих после

медицинских манипуляций, дать определения понятию «осложнение» и критериям оказания надлежащей медицинской помощи. В практике врачей стран Западной Европы тоже случаются осложнения, те же самые, что и у нас, но там врачи не получают за это тюремные сроки. Пациенту компенсируют нанесенный материальный вред из страховых фондов. В США, например, анестезиологи зарабатывают приблизительно 200 000 долларов в год, но значительная часть заработка уходит на профессиональную страховку.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Страхование профессиональной ответственности врачей и лечебных учреждений в Республике Беларусь существует, но пока не получило должного распространения. Светлана Валентиновна, становятся ли пациенты более требовательными, если за счет собственных средств оплачивают медицинские услуги, меняются ли их отношение к качеству услуг, поведение?

**С. В. Ширяева:**

— Я бы не сказала, что у нас более требовательные пациенты, чем в государственном секторе. Они точно так же обращаются, когда их что-то тревожит, возникают проблемы. Коммерческая медицина предоставляет вариант выбора, люди берут на себя ответственность за оплату своего здоровья, но это все равно не решает проблему приверженности лечению. Стратегия медицинского маркетинга не похожа ни на какие другие способы продвижения, это не продажа предметов быта, а здоровья. Пациенты не знают, правильное ли лечение им назначил врач, но очень четко чувствуют, как именно они получают это лечение. Они не знают, правильно ли им оказали помощь, качественно ли, они не могут этого оценить, но они всегда могут оценить отношение. По врачебной специальности я стоматолог. Что такое качественная пломба? По завершении манипуляции она выглядит красиво, но завтра у пациента может возникнуть пульпит. Поэтому маркетинговые стратегии включают в себя и вопросы качества.

О взаимоотношениях пациента и врача расскажу на опыте работы центра «ЛОДЭ», на основе ошибок, которые мы преодолеваем в своей деятельности. На врача, который обладает низкими коммуникативными навыками, поступает больше жалоб, больше случаев агрессивного и настороженного отношения со стороны пациентов. Поэтому врачу очень важно развивать коммуникативные навыки. Чем лучше доктор объяснит пациенту все особенности заболевания, аргументирует выбранное лечение, расскажет, как принимать лекарства, тем лучше у пациента сформируется приверженность к лечению, тем ниже у него будет уровень тревожности и тем выше защищенность врача. Через грамотно выстроенную коммуникацию проще достичь терапевтического контакта. «ЛОДЭ» сейчас активно обучает своих врачей общению с пациентами, вкладывает в это ресурсы.

В стоматологии есть такое направление, как пародонтология. В медицинском университете в свое время был целый цикл по направлению медицинской

деонтологии в пародонтологии. Считалось, что если пациент не закончил лечение, виноват врач. Пародонтоз — неизлечимое заболевание, его можно только приостановить. Поэтому очень важно объяснить пациенту, что он должен делать в течение всей жизни. Если пациент не лечится, значит, он недостаточно мотивирован, а в этом виноват врач. В «ЛОДЭ» более тысячи врачей. Многие из них обладают выраженными коммуникативными навыками, умеют правильно мотивировать пациентов. Они не испытывают недостатка в повторных посещениях, что очень важно для коммерческой организации, не страдают от потребительского экстремизма, у них всегда полная запись. Но часть из них не обладает высокоразвитыми коммуникативными навыками. Говоря утрированно, они предпочитают разговаривать глаголами: зайдите, сядьте, разденьтесь, откройте, примите, идите. При таком общении у пациента не формируется приверженность к лечению, повышается тревожность, он не пойдет повторно к такому врачу.

**В. П. Мороз:**

— В данной ситуации мы обсуждаем частные дела, не видим проблемы в комплексе. Безусловно, в современных условиях за коммерциализацией деятельности следует коммерциализация сознания. Такой подход в медицинской сфере может привести к негативным результатам. Прежде всего государство должно определиться, медицинская деятельность — коммерческая или нет? На мой взгляд, это тот вопрос, на который государство до сих пор не ответило. Медицинские услуги — это товар либо нет? Коммерциализация в медицине неизбежно приведет к разделению деятельности на то, что имеет определенную выгоду, а что нет. Первое станет привлекательным, второе — в лучшем случае безразличным. В условиях когда медицина формально остается бюджетной, данную сферу мы начинаем оценивать с позиции деятельности, приносящей доходы, размер которых пропорционален объему вмешательств. Инвестиции в дорогостоящие лечебные услуги, доступные платежеспособной части населения, будут непропорционально выше по сравнению с первичной, профилактической, медико-санитарной помощью, в которой нуждается большая часть граждан. Недостаточное отчисление ресурсов на нужды здравоохранения — одна из угроз развития скрытой дискриминации лиц по получению медицинских услуг, прежде всего на первичном уровне. Сегодня обостряются противоречия между ограниченными ресурсами здравоохранения и доступностью высококвалифицированной медицинской помощи. В связи с этим может быть рассмотрен принципиальный вопрос о многоканальности финансирования здравоохранения. Но медицинская деятельность в глазах государства ни в коем случае не должна рассматриваться как коммерческая деятельность.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Мы затронули вопросы структуры и системы здравоохранения. Татьяна Валерьевна, какую позицию занимает Минздрав по этому вопросу?

**Т. В. Ясюля, главный специалист управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь:**

— В настоящее время государство четко определилось с бюджетной системой здравоохранения. В нашем обществе распространяется, и со стороны СМИ в том числе, потребительское отношение к медицине. Сейчас нам нужно сформировать другое отношение. Права автоматически взаимосвязаны с обязанностями. В реализации мероприятий государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016—2020 годы участвует широкий круг государственных органов, в том числе Минздрав. Это связано с тем, что важно еще в детском возрасте правильно мотивировать на бережное отношение к своему здоровью. Сейчас мы бесконечно повторяем детям набор готовых схем действий, навязываем им правила, а нужно подойти к этому с другой стороны: заложить именно мотивацию к ведению здорового образа жизни, его ценность, помочь ребенку понять, что нужно делать, чтобы оставаться здоровым, чтобы он сам выбрал те действия, которые ему больше нравятся. Такая работа принесет плоды в будущем. Тогда, может, будет меньше людей, которые не привержены к лечению и даже сопротивляются назначениям врача.

**В. П. Мороз:**

— Естественно, я не выступаю против платной медицины. Мы смешиваем понятия платной медицины и коммерческой, ставим между ними знак равенства, а этого делать нельзя. Цель коммерческой деятельности — получение прибыли. Государство должно определиться: оплата пациентом услуги — это прибыль коммерческой организации либо вознаграждение за оказанную общественно полезную услугу. Это разные подходы. В Германии, к примеру, несмотря на множество платных услуг, медицина не является коммерческой деятельностью. В этом принципиальный подход государства.

**С. В. Ширяева:**

— Ценообразование в коммерческой медицине регулирует государство, сверхприбыли нет. Поэтому называть «ЛОДЭ» большим коммерческим проектом с полной ответственностью нельзя. Во всем мире доходность медицинского бизнеса крайне невысокая. Здесь нет сверхприбыли, это скорее платная медицина, с расширенным спектром услуг и привлечением серьезных инвестиций. «ЛОДЭ» смогло стать устойчивой структурой потому, что создавалось по принципу расширенной поликлиники. Платное учреждение типа поликлиники — замкнутое, пациент идет по кругу и имеет право выбора. Государственная и частная медицина скорее дополняют друг друга, нежели конкурируют.

**А. И. Мудревский, консультант отдела анализа эффективности деятельности организаций здравоохранения и иных организаций Министерства здравоохранения Республики Беларусь:**

— Согласно статье 1 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении», у государственных учреждений здравоохранения первичная цель — оказание

медицинской помощи, а не получение прибыли. Для коммерческих медицинских центров закон даже не предусматривает другой организационно-правовой формы.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Наталья Александровна, НПЦ проблем укрепления законности и правопорядка проводит аналитическую работу, анализирует все судебные дела, в том числе в медицинской сфере, порядок и целесообразность их возбуждения. Какие пути достижения баланса прав в отношениях между врачом и пациентом Вы видите?

**Н. А. Богданович, главный специалист Научно-практического центра проблем укрепления законности и правопорядка Генеральной прокуратуры Республики Беларусь:**

— В феврале в Екатеринбурге прошла XVI Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти М. И. Ковалева «Ошибка: право или ответственность?», в которой приняли участие представители более 20 стран. Обсуждали различные виды ошибок, в том числе и медицинские. В частности, коснулись вопросов баланса прав врача и пациента, которые абсолютно схожи с теми, которые мы обсуждаем. В процессе обмена информацией на обозначенной конференции были затронуты различные аспекты взаимоотношений врач — пациент, но особый интерес, возможно, вызовет следующая информация. В отношениях врач — пациент выделено три группы. Первая — врач с пациентом заключают контракт (часто встречается в США): плюсы — пациент может контролировать все лечение; минусы — лечение низкого качества (большая часть ответственности перекладывается на плечи пациента). Эффективность лечения при такой форме отношений равна примерно 17%. Вторая группа — врач и пациент являются «партнерами»: плюсы — дружеские отношения; минусы — врачу сложно контролировать лечение, так как подобные отношения строятся на доверии. Средний показатель эффективности такого лечения равен примерно 36%. Третья группа отношений — «врач-руководитель»: плюсы — врач может полностью контролировать лечение; минусы — пациент не владеет в полном объеме информацией о лечении (иногда может вовсе не знать диагноз). Эффективность лечения при таких отношениях равна примерно 47%. Следует также обратить внимание на то, что у пациента и врача не может быть равных прав и обязанностей, поскольку у них диаметрально противоположные функции. Однако баланс должен быть с обеих сторон, но не в правах и обязанностях, а в их реализации. В частности, вопрос врачебной тайны является ярким примером того, что в отличие от пациента, который может рассказать о своем диагнозе кому угодно, врач такими полномочиями не обладает. И здесь не только нормы закона, предписывающие запрет на распространение такой информации, а просто врачебная этика, которую, надо отдать должное, большинство врачей исправно соблюдают. Настораживает и то, что часто врачи занимаются не столько профессиональ-

ными обязанностями прямого назначения — лечением, сколько второстепенного — занимаются юридическими вопросами (например, документарный оборот по информированному согласию). Я склоняюсь к мнению, что врач в первую очередь должен выполнять свои профессиональные обязанности.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Юрий Владимирович, что, по Вашему мнению, определяет баланс прав и ответственности врача и пациента?

**Ю. В. Кухарьков, доцент кафедры криминалистики Белорусского государственного университета, кандидат медицинских наук, доцент:**

— Статья 16 «Виды, формы и условия оказания медицинской помощи» Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» выделяет 7 видов медицинской помощи, и к этому необходимо добавить особенности, имеющиеся в различных отраслях медицины. Это значит, что анестезиологию и стоматологию сравнить невозможно, для этих двух отраслей не может существовать одинаковых стандартов качества. Чем будет определяться реализация баланса прав и ответственности врача и пациента? Возможно, содержанием медицинской помощи: стоматологическая, терапевтическая, хирургическая, инфекционная. Такой подход требует четкой систематизации, но я думаю, что врачи совместно с юристами смогут это сделать. Там баланс прав и обязанностей совсем другой. Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» предусматривает, что пациент обязан заботиться о собственном здоровье, принимать своевременно меры к его сохранению и так далее. А какие обязанности есть в обществе? Обязанности обычно определяются тем, что человек наказывается за то, что он чего-то не делает или делает в нарушение закона. Как наказывать пациента, который не заботится о собственном здоровье? Никак, это невозможно. Тогда зачем такая декларативность? Сегодня нет легального расширенного определения надлежащего оказания медицинской помощи, из всех норм вытекает, что надлежащая медицинская помощь — это помощь, оказанная в соответствии с протоколами. Выход за рамки протокола — нарушение порядка оказания медицинской помощи.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Григорий Алексеевич, в системе здравоохранения огромное количество нормативных документов, его тяжело освоить даже юристам, не говоря о медицинских работниках. Возможно ли создание систематизированного единого законодательного акта, регулирующего отношения в здравоохранении?

**Г. А. Василевич, зав. кафедрой конституционного права Белорусского государственного университета, доктор юридических наук, профессор:**

— В идеале хорошо бы иметь единый акт, который охватывает весь спектр подлежащих регулированию отношений. Однако в сфере охраны здоровья это сделать нереально. Здесь есть базовые (основополагающие) законы, например, «О здравоохранении», «О санитарно-эпидемиологическом



благополучия населения», «О предупреждении распространения заболеваний, представляющих опасность для здоровья населения, вируса иммунодефицита человека» и другие. Всего в более чем 390 законах упоминаются вопросы здравоохранения. В развитие актов законодательства, обладающих более высокой силой (это законы, декреты и указы Президента Республики Беларусь), Минздрав издал на март 2019 года более 4690 актов. Это разные по своей направленности акты, хотя и нацеленные на охрану здоровья, оказание медицинских услуг.

Другое дело, что важно обеспечить сбалансированность этих актов, исключить между ними противоречие. Когда выявляются «нестыковки» между актами, принятыми одним и тем же органом, то приоритет имеют более новые акты по сравнению с ранее принятыми. Такое правило закреплено во вступившем с 1 февраля 2019 года Законе Республики Беларусь «О нормативных правовых актах». Кроме того, законодательные акты (к ним отнесены законы, декреты, указы) обладают большей юридической силой, чем иные акты, например: акты Правительства, ведомственные акты, решения органов местного управления (исполкомы, местные администрации) и самоуправления (местные Советы депутатов). В сложившихся условиях обилия актов законодательства целесообразно провести их инвентаризацию, признать утратившими силу те, которые себя исчерпали, а близкие по тематике объединить, утвердив в новой редакции.

Конечно, могут быть и иные мнения на этот счет, но думаю, что работа по созданию какого-то единого акта (кодекса) для данной сферы неподъемная. Можно представить, каким по объему будет такой акт. Поэтому пока отношусь к данной идее с большим сомнением.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Во многих странах проводятся интенсивные исследования в области генной инженерии, создания более совершенных человеческих организмов, ЭКО. Новые технологии в области зачатия порождают много вопросов. Дмитрий Григорьевич, как решаются эти вопросы в Беларуси?

**Д. Г. Василевич,** *начальник отдела по надзору за исполнением природоохранного и земельного законодательства управления по надзору за исполнением законодательства и законностью правовых актов Генеральной прокуратуры Республики Беларусь, кандидат юридических наук, доцент:*

— На практике возникают вопросы о праве супругов, в том числе и бывших, решать судьбу эмбрионов, что влияет на ряд прав таких детей, в том числе личных, экономических, например, касающихся наследования, признания отцовства ребенка и других. Вправе ли женщина провести операцию ЭКО, если между супругами это не было специально оговорено? Уже имеются споры на этот счет в российской практике, других странах. Позиция на этот счет неоднозначная. Когда готовили Кодекс о браке и семье, а также Гражданский кодекс Республики Беларусь, то исходили из того, что зачатие и рождение

детей происходит естественным способом. Законодательство не предвидело появления новых медицинских технологий.

Белорусский законодатель должен использовать опыт иных стран, в частности следует принять решение о бесплатном хранении половых клеток лиц, занятых на работах, связанных с повседневным риском. Это не только сотрудники правоохранительных органов, военнослужащие, но и сотрудники Министерства по чрезвычайным ситуациям. Полагаем, что этот круг лиц может быть шире при условии, что у них пока нет детей. При осуществлении таких мероприятий гражданин может оставить волеизъявление о том, как поступать с его половыми клетками в случае его гибели. Наличие такого прижизненного завещания позволит исключить споры между членами семьи, родственниками, а также между ними и медицинскими учреждениями.

Согласно ст. 18 белорусского закона «О репродуктивных вспомогательных технологиях» в случае расторжения брака, признания его недействительным запрещается использование бывшими супругами не востребовавшихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий половых клеток друг друга. Однако в данном случае законодатель мог бы отдать решение данного вопроса на усмотрение самих супругов, которые могли бы выразить свою волю в соответствующем договоре. Согласно закону также запрещается использование не востребовавшихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий половых клеток пациента, умершего или объявленного в судебном порядке умершим. Здесь также можно было бы увязать решение вопроса с содержанием завещания по данному вопросу.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Уважаемые коллеги, кто хочет высказаться по итогам нашей дискуссии?

**А. А. Бобченко:**

— Непрерывный научно-технический прогресс приводит к появлению новых дорогостоящих технологий. При этом на ситуацию оказывает влияние фактор старения населения и необходимость удовлетворения постоянно возрастающих потребностей граждан в медицинском обслуживании. Государство делает все возможное, чтобы обеспечить качественную и доступную медицинскую помощь. Реализация прав пациента обеспечивается возможностью выбора лечащего врача и участием в выборе метода оказания медицинской помощи.

**Д. И. Мудревский:**

— Из сложившейся ситуации мне видится следующая схема выхода. Основная возможность — это мотивация пациента. В Конституции Республики Беларусь регламентируется бесплатная помощь, если государство это обеспечивает, то от пациента можно потребовать выполнения условий. Первичные условия — профилактика. Если пациент выполняет нормы профилактики, требования к которой будет устанавливать Минздрав, тогда у него будет возможность

получать медицинскую помощь за счет бюджета. Если пациент безразлично относится к своему здоровью и мотивации у него нет, то медицинские услуги необходимо оплачивать.

**В. П. Мороз:**

— В заключение попробую использовать не юридическую, а врачебную терминологию. Лейтмотив сегодняшней дискуссии — необходимость совершенствования и реформирования здравоохранения. Если рассматривать наше здравоохранение как пациента, то реформу в этой сфере сравнил бы с терапевтическим вмешательством. Врачам известно, что любой терапевтический процесс подразумевает активное участие пациента. Отсутствие активности пациента ведет к неэффективности почти всех вмешательств. Решение врача без участия пациента не может быть полноценным. Поэтому именно врачи и пациенты, то есть те, кого непосредственно затрагивает этот терапевтический процесс реформирования, должны являться главной силой, которая может подвинуть наше здравоохранение к верным решениям и необходимым реформам. Активную помощь в урегулировании баланса прав врача и пациента, оценке качества вмешательств могут оказывать этические комитеты. Они имеют правовую базу для своего развития. Но их деятельность медленно принимается сознанием медицинских работников, не говоря о пациентах. Использование этих механизмов будет способствовать принятию правильных решений.

**Ю. В. Кухарьков:**

— Разрешая любой вопрос, поднятый здесь, нужно привязываться к форме, условиям, виду медицинской помощи, а также врачебной специальности. По поводу бесплатной медицинской помощи: в статье 45 Конституции Республики Беларусь гарантируется бесплатное лечение, причем только в условиях учреждения. Но не гарантируется все в полном объеме, что относится к видам медицинской помощи. В соответствии со статьей 1 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении», не гарантируются бесплатные диагностика, профилактика, протезирование, реабилитация. Никаких преград для развития платной медицины нет.

**Ю. Ф. Каменецкий:**

— В любой деятельности важно объективно исходить из реалий жизни человека. Следователи, преподаватели, медики работают для человека, ради человека и во имя человека. Это основа, которая разрешает многие вопросы. Разве в «ЛОДЭ» услуги оказываются плохо, люди не довольны, центр мешает обществу? Нет. Значит, он существует для человека, для общества, для государства. И не нужно обманывать себя в мелких юридических тонкостях и интерпретациях. Если мы положим человечность в основу взаи-

моотношений врача и пациента, врача и государства, государства и пациента, мы разрешим все проблемы. Это и является необходимой парадигмой.

**Ю. Г. Дегтярев:**

— Учитывая современные реалии, медицинской общественности надо приспособливаться к существующим условиям и высокому уровню ожидания граждан в процессе оказания медицинской помощи. Необходима выработка современных моделей коммуникаций между всеми субъектами в системе здравоохранения. Социальный статус и уверенное положение врача можно обеспечить лишь с помощью принятия законодательных актов, четко определяющих баланс прав пациентов и работников, организаций здравоохранения. Очень важно, чтобы СМИ предоставляли объективную информацию о системе здравоохранения Беларуси и создавали ее позитивный образ.

По предложению Белорусской ассоциации анестезиологов и реаниматологов предлагаем на сайте провести дискуссию о внесении изменений в Закон Республики Беларусь «О здравоохранении».

«Ввести в статью 1 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» следующие дефиниции:

Осложнение медицинской помощи — любая непреднамеренная и нежелательная (неблагоприятная) реакция организма человека, возникшая при оказании медицинской помощи и повлекшая негативные последствия для жизни и здоровья пациента.

Несчастный случай (медицинский инцидент) — осложнение при оказании оказания медицинской помощи, связанное со случайным стечением обстоятельств, которое медицинский работник, действуя правомерно, в рамках должностных инструкций и в соответствии с принятыми в медицине методами и способами лечения (диагностики), не мог предвидеть и (или) предотвратить.

Простое медицинское вмешательство — воздействие и (или) иная манипуляция, в которой задействован один медицинский работник, в результате которой осуществляется заверченный этап (элемент) лечения, профилактики либо диагностики.

Сложное медицинское вмешательство — состоит из простых, требует наличия определенного медицинского персонала, навыков, специального оборудования.

Надлежащее оказание медицинской помощи — это оказание медицинской помощи медицинским работником в соответствии с действующими протоколами, клиническими рекомендациями и принятыми методами лечения с учетом клинической ситуации и при получении информированного согласия на медицинские вмешательства».

**Подготовила М. Елистратова.**

**Фото автора.**



## НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ ПОЛЕЩУК (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

7 мая 2019 г. исполняется 70 лет со дня рождения видного белорусского ученого в области вирусологии и микробиологии доктора медицинских наук, профессора Николая Николаевича Полещука.

Родился Н. Н. Полещук в деревне Галево Пинского района Брестской области в семье рабочего. После окончания восьмилетней школы в 1964 г. поступил в Пинское медицинское училище, которое окончил в 1968 г. с присвоением квалификации «фельдшер». Его трудовая деятельность началась в Головчинской участковой больнице (Могилевская область), откуда он был призван в армию. В 1970 г. демобилизовался из рядов Вооруженных Сил СССР и был зачислен на подготовительные курсы при Минском государственном медицинском институте, студентом которого стал через год. В 1977 г. Н. Н. Полещук успешно окончил санитарно-гигиенический факультет этого института и был направлен в целевую очную аспирантуру при институте вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР (Москва). Под руководством известного вирусолога академика РАН С. М. Клименко он выполнил и в 1981 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Изучение морфологии и поздних этапов морфогенеза некоторых арбовирусов, выделенных на территории СССР», позволившую классифицировать 4 новых для науки вируса.

С ноября 1980 по ноябрь 1982 г. работал в должности старшего научного сотрудника Белорусского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (в настоящее время — РНПЦ эпидемиологии и микробиологии). С декабря 1983 г. являлся руководителем лаборатории морфологии вирусов и клеток, позже переименованной в лабораторию электронной микроскопии, с 1999 г. — заведовал отделом эпидемиологии и иммунопрофилактики инфекционных заболеваний и руководил лабораторией диагностики сочетанных бактериально-вирусных инфекций и биоло-



гического контроля, с 2013 г. — является главным научным сотрудником лаборатории диагностики сочетанных бактериально-вирусных инфекций.

В 1996 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме «Барьерно-глиальные механизмы в этиопатогенезе амиотрофического лейкоспонгиоза». В этой работе он сформулировал концепцию о забарьерном иммунологическом надзоре, которым является центральная нервная система. Научными консультантами работы были известные ученые: академик НАНБ В. И. Вотяков и профессор Е. Д. Черствый.

Н. Н. Полещук является автором более 470 научных трудов, из которых более 70% — статьи, опубликованные в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, сборниках научных трудов и конференций, 9 авторских свидетельств, патентов и заявок на изобретения; регулярно выступает с научными докладами на международных и региональных конгрессах, симпозиумах, конференциях. При его непосредственном участии разработаны 2 учебно-методических пособия «Вирусология (характеристика возбудителей, патогенез и диагностика вирусных инфекций)» (2003) и «Клини-

ка, диагностика и лечение хронического урогенитального трихомониаза у женщин» (2008); изданы 2 монографии «Хронический гранулярный цистит у девочек: новые аспекты этиологии, патогенеза и лечения» (2015) и «Хронический уретропростатит. Современные методы диагностики и лечения» (2017). В соавторстве со специалистами различного профиля разработаны и утверждены 17 инструкций по применению, получено 13 актов внедрения научных результатов в учебный процесс и практическое здравоохранение. Является членом редакционного совета международного журнала «Mycobacteriology», сборника научных трудов РНПЦ эпидемиологии и микробиологии «Современные проблемы инфекционной патологии человека», экспертом фонда «Сколково», членом республиканской квалификационной комиссии для врачей медико-диагностического профиля, входит в состав группы экспертов Министерства здравоохранения Республики Беларусь по иммунологическим лекарственным средствам.

Н. Н. Полещук известен как автор оригинальных работ в области морфогенеза вирусов и бактерий. Им впервые получены материалы приоритетного характера, отражающие особенности повреждения астроцитов (факультативных иммунцитов центральной нервной системы) при медленных инфекциях, вызываемых неклассическими вирусами, а также вирусами герпеса, кори, иммунодефицита человека (ВИЧ).

В последние годы им интенсивно изучается проблема урогенитальных инфекций (хламидиоза, трихомониаза, микоплазмоза, герпеса и др.) в Республике Беларусь, получены результаты приоритетного характера. Разработан экспериментальный образец корпускулярной очищенной концентрированной инактивированной противохламидийной вакцины «ХламиВак». Имеется белорусский патент «Способ повышения противохламидийного антителогенеза»



(№ 14461). По его инициативе на территории страны выделены и депонированы в Специализированную коллекцию вирусов и бактерий РНПЦ эпидемиологии и микробиологии 14 штаммов *Chlamydia trachomatis* и 2 штамма *Mycoplasma genitalium*.

Впервые изучены и охарактеризованы основные морфотипы *Trichomonas vaginalis*, циркулирующие на территории Республики Беларусь. Получены новые знания о биологических особенностях уретральных, цистоподобных и устойчивых к метронидазолу штаммов возбудителя.

Непосредственно при его участии в центре были аккредитованы ряд лабораторий, проводящие различные микробиологические испытания и оказывающие платные медицинские услуги населению по диагностике бактериально-вирусных инфекций, налажена служба системы контроля качества. Н. Н. Полещук являлся руководителем лабораторной службы РНПЦ эпидемиологии и микробиологии на протяжении 1996—2016 гг. В 2009 г. ему присвоена квалификация «врач-вирусолог» высшей квалификационной категории. Он постоянно оказывает консультативную помощь работникам организаций здравоохранения по вопросам лабораторной диагностики и верификации диагноза.

В период 2011—2018 гг. являлся членом экспертного совета по дезинфицирующим средствам. Он один из инициаторов создания на базе центра системы контроля качества иммунобиологических лекарственных средств и предрегистрационной экспертизы диагностических тест-систем и дезинфицирующих средств, ввозимых и подлежащих регистрации в Республике Беларусь. Неоднократно осуществлял инспекцию зарубежных производств (Индия, Китай, Франция), выпускающих имму-

нобиологические лекарственные средства. Под его руководством в центре было запущено и налажено производство эмбриональной сыворотки, питательных сред и растворов для нужд практического здравоохранения.

На протяжении ряда лет он являлся Национальным координатором программы Всемирной организации здравоохранения по безопасному хранению диких полиовирусов (контейменту) в Республике Беларусь, принимая активное участие в глобальной программе полной ликвидации в мире одного из тяжелых инфекционных заболеваний — полиомиелита.

В последние годы при его непосредственном участии разработаны и налажен серийный выпуск 2 отечественных диагностических тест-систем «Набор реагентов для лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции с использованием флуоресцентно-меченных иммуномагнитных частиц» (регистрационное удостоверение ИМ-7.104072) и «Набор для лабораторной диагностики герпесвирусной инфекции 1-го и 2-го типа методом прямой иммунофлуоресценции» (регистрационное удостоверение ИМ-7.101905).

Большое значение Николай Николаевич уделяет подготовке кадров, молодых специалистов и научных сотрудников. Он является основателем белорусской научной школы морфологии и морфогенеза возбудителей вирусных и бактериальных инфекций. Под его руководством было подготовлено 9 кандидатских диссертаций: З. Б. Квачева (1991); Е. В. Серебрякова (1991); С. В. Бойчук (2006); Л. В. Рубаник (2007), И. Ю. Скворцова (2009), А. А. Гаврусев (2011), В. А. Ермоченко (2012), Д. Н. Руденко (2014), А. Н. Асташонок (2016). В настоящее время он является руководителем диссертационной работы О. Р. Князевой, дипломных и курсовых работ студентов

биологического факультета Белорусского государственного университета.

В период 1987—2006 гг. научную работу сочетал с преподавательской деятельностью на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии Белорусского государственного медицинского университета. В 2007 г. ему присвоено звание доцента по специальности «Теоретическая и экспериментальная медицина», а в 2010 г. — звание профессора по специальности «Медицинская биология».

С 2007 г. и по настоящее время Н. Н. Полещук является председателем Совета по защите диссертаций Д.03.02.01 при РНПЦ эпидемиологии и микробиологии и с 2010 г. — членом Совета по защите диссертаций Д.03.18.04 при Белорусском государственном медицинском университете.

В коллективе сотрудников Николай Николаевич пользуется уважением и авторитетом. Является примером преданности своему делу, профессионализма и человека высоких моральных принципов. Награжден медалью «За трудовую доблесть» (1976), знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь» (1999), Почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики Беларусь (1999) и Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь (2005). В 2015 г. за многолетнюю плодотворную работу по аттестации научных и научно-педагогических работников высшей квалификации награжден почетной грамотой Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь.

*Сотрудники Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии сердечно поздравляют Николая Николаевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, активного долголетия, неисчерпаемого вдохновения, счастья, благополучия, творческих успехов, реализации идей и планов.*

#### Адрес редакции:

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

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

#### Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь, Ю. В. Граховская  
Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 02.05.2019. Тираж 1579 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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