

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



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

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

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

**Главный редактор** Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

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

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

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

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

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

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

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



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

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

**Editorial board:**

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

**Deputy Chief Editor**  
Yury G. DZEHTSIAROU

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

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



## Клиническая медицина

**Лукашик С. П., Нижегородова Д. Б., Адамович М. Ю., Ивуть У. С., Иванчик Г. И., Игнатович Т. В., Карлов И. А., Зафранская М. М.** Субпопуляционный состав Т-клеток памяти у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С ..... 5

**Давыдов Д. А., Рукша К. Г., Дорошенко Т. М., Портянко А. С., Черствый Е. Д.** Прогностическое значение экспрессии  $\beta_3$ -тубулина опухолевыми клетками при диффузной В-крупноклеточной лимфоме ..... 10

## Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Бойко С. Л., Сурмач М. Ю.** Адаптация шкалы OCAI для оценки организационной культуры в учреждениях здравоохранения ..... 15

**Пашинская Е. С., Семенов С. М.** Способ культивирования *Toxoplasma gondii* в условиях лаборатории ..... 19

**Пилипенко В. Д., Четин А. В.** Судебно-медицинская экспертиза недостатков оказания медицинской помощи ..... 23

## Лекции и обзоры

**Довнар А. И., Довнар Р. И.** Пластика костей черепа: история, современные аспекты и перспективы ..... 29

**Жаврид Э. А., Ермаков Н. Б., Бармотько М. А.** Ангиогенез как мишень противоопухолевой терапии: 15 лет исследований и клинической практики ..... 36

## Обмен опытом

**Земко В. Ю., Окулич В. К., Дзядзько А. М.** Опыт ингаляционного применения антибактериальных лекарственных средств у пациентов с тяжелыми пневмониями ..... 46

## В помощь практическому врачу

**Мурзич А. Э., Соколовский О. А., Полещук Н. Н.** Обоснование комплексной классификации некроза головки бедренной кости у взрослых ..... 51

## Деловая информация

Дайджест медицинской литературы ..... 60

## Сокровища медицинской мысли

**Федоров С. П.** Хирургия на распутье ..... 62

## История медицины

**Абаев Ю. К.** Профессор С. П. Федоров и его статья «Хирургия на распутье» ..... 70

## Clinical Medicine

**Lukashyk S. P., Nizhegarodova D. B., Adamovich M. Yu., Ivut U. S., Ivanchik G. I., Ihnatovich T. V., Karpov I. A., Zafranskaya M. M.** Subpopulation composition of memory T-cells in patients with chronic infection caused by hepatitis C virus

**Davydov D. A., Ruksha K. G., Doroshenko T. M., Portyanko A. S., Cherstvy E. D.** Predictive value of  $\beta_3$ -tubuline expression by tumor cells in case of diffuse large-cell lymphoma

## Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Boyko S. L., Surmach M. Yu.** Adaptation of Organizational Culture Assessment Instrument (OCAI) for healthcare facilities

**Pashinskaya E. S., Semenov S. M.** Method for cultivating *Toxoplasma gondii* in laboratory

**Pilipenko V. D., Chetin A. V.** Forensic medical examination of providing medical care

## Lectures and Reviews

**Dovnar A. I., Dovnar R. I.** Skull bone plasty: history, modern aspects and prospects

**Zhavrid E. A., Ermakov N. B., Barmotko M. A.** Angiogenesis as a target for treating cancer: 15 years of clinical experience

## Sharing Experience

**Zyamko V. Yu., Okulich V. K., Dzyadzko A. M.** Experience of inhalation use of antibacterial medicines in treatment of severe pneumoniae

## Help to Practitioner

**Murzich A. E., Sokolovsky O. A., Poleshchuk N. N.** Substantiation of complex femoral head necrosis classification in adults

## Business Information

Digest of medical publications

## Treasury of Medical Thoughts

**Fyodorov S. P.** Crossroads surgery

## History of Medicine

**Abayev Yu. K.** Professor S. P. Fyodorov and his article «Crossroads Surgery»



<sup>1</sup>С. П. ЛУКАШИК, <sup>2,3</sup>Д. Б. НИЖЕГОРОВОДА, <sup>2</sup>М. Ю. АДАМОВИЧ, <sup>3</sup>У. С. ИВУТЬ,  
<sup>2</sup>Г. И. ИВАНЧИК, <sup>2</sup>Т. В. ИГНАТОВИЧ, <sup>1</sup>И. А. КАРПОВ, <sup>3,2</sup>М. М. ЗАФРАНСКАЯ

## СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

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

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

<sup>3</sup>Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова  
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить субпопуляционный состав Т-клеток памяти у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), протекающей с криоглобулинемией и васкулитом.

**Материал и методы.** В исследование включено 18 пациентов с ВГС-инфекцией и криоглобулинемией, состоящих на учете в Городской клинической инфекционной больнице г. Минска. Методом проточной цитофлюориметрии определяли популяции Т-клеток памяти: CD3+CCR7+CD45RO+ — Т-клетки центральной памяти, CD3+CCR7–CD45RO+ — Т-клетки эффекторной памяти, CD3+CCR7–CD45RO– — терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти (TEMRA), CD3+CCR7+CD45RO– — наивные Т-клетки памяти.

**Результаты.** У пациентов с хронической ВГС-инфекцией, протекающей с развитием криоглобулинемии и васкулита, выявлены изменения в общем распределении фенотипов Т-клеток памяти в системной циркуляции, характеризующиеся низким процентом наивных и центральных CD4+ и CD8+ (фенотипы ранней дифференцировки) в сочетании с высоким процентом эффекторных и терминально-дифференцированных эффекторных CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти (фенотипы поздней дифференцировки).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об ускоренной неспецифической Т-клеточной дифференцировке, что может приводить к формированию криоглобулинемии и васкулита у пациентов с хронической ВГС-инфекцией.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, криоглобулинемия, васкулит, Т-клетки памяти.

**Objective.** To evaluate the subpopulation composition of memory T-cells in patients with chronic infection caused by HCV (HCV-infection) and accompanied by cryoglobulinemia (CGE) and vasculitis (CGEV).

**Materials and methods.** The study included 18 patients with chronic HCV-infection and CGE registered in Minsk City Clinical Infectious Diseases Hospital. The populations of memory T-cell — CD3+CCR7+CD45RO+ central memory T-cells, CD3+CCR7–CD45RO+ effector memory T-cells, CD3+CCR7–CD45RO — terminally differentiated effector memory T-cells (TEMRA), CD3+CCR7+ CD45RO — naive memory T cells — were identified by flow cytometry.

**Results.** The patients with chronic HCV-infection accompanied by CGE and CGEV development showed changes in the overall distribution of the memory T-cells phenotypes in the systemic circulation characterized by a low percentage of naive and central CD4+ and CD8+ cells (early differentiation phenotypes) in combination with a high percentage of effector and terminally differentiated effector CD4+ and CD8+ memory T-cells (phenotypes of late differentiation).

**Conclusion.** The data obtained indicate at the accelerated nonspecific T-cell differentiation that can lead to the CGB and CGEV formation in patients with chronic HCV infection.

**Key words:** hepatitis C virus, cryoglobulinemia, vasculitis, memory T-cells.

HEALTHCARE. 2020; 3: 5—9.

### SUBPOPULATION COMPOSITION OF MEMORY T-CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC INFECTION CAUSED BY HEPATITIS C VIRUS

S. P. Lukashyk, D. B. Nizhegarodova, M. Yu. Adamovich, U. S. Ivut, G. I. Ivanchik, T. V. Ihnatovich, I. A. Karpov, M. M. Zafranskaya

Несмотря на достижения на пути к ликвидации инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), актуальность заболевания сохраняется, что обусловлено его широким распространением в мире и неблагоприятными исходами. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) характеризуется прогрессирующим течением с формированием цирроза печени и ге-

патоцеллюлярной карциномы, а также разнообразием иммунных реакций, включая смешанную криоглобулинемию (КГЕ). Это делает проблему одной из важных не только в инфектологии, но и во внутренней медицине [1—6].

В патогенезе КГЕ, связанной с ВГС-инфекцией, решающее значение имеет лимфотропность вируса с преимущественным вовлечением

в патологический процесс В-лимфоцитов. Результатом взаимодействия вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов является их поли/олиго/моноклональная пролиферация с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител, образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов, создающих субстрат иммунопатологических реакций — криоглобулинемический васкулит (КГЕВ), который лежит в основе многих системных внепеченочных клинических проявлений хронической ВГС-инфекции, нередко определяющих прогноз [2]. У части (8—10%) пациентов длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к трансформации В-лимфоцитарной пролиферации в злокачественную В-клеточную лимфому [7, 8].

Многочисленными исследованиями доказано, что ключевую роль в патогенезе и исходе ВГС-инфекции играют антигенспецифические CD4+ и CD8+ Т-клетки. С другой стороны, Т-клеточный ответ является критическим фактором, обуславливающим повреждение печени при ВГС-инфекции [9].

Существенную роль в формировании внепеченочных проявлений при ВГС-инфекции может играть неспецифическая дифференцировка Т-клеток памяти, которые в зависимости от экспрессии мембранных маркеров подразделяются на наивные Т-клетки памяти (naive — nT: фенотип CD45RA+CD62L+CCR7+CD27+CD28+), центральные клетки-памяти (central memory cells — CM: фенотип CD45RO+CD62L+CCR7+CD27+CD28+), эффекторные Т-клетки памяти (effector memory cells — EM: фенотип CD45RO+CD62L–CCR7–CD27–CD28–) и терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти (terminally differentiated effector memory — TEMRA: фенотип CD45RA+CD62L–CCR7–CD27–CD28–). Показано, что при ВГС-инфекции уровень виремии ассоциируется со снижением nT CD4+ и CM CD8+ Т-клеток и увеличением EM CD4+ лимфоцитов, а высокий процент EM Т-клеток связан с более высоким уровнем атеросклероза сонных артерий [10]. Однако, несмотря на наличие в настоящее время результатов многочисленных исследований, четкие представления об иммунологических механизмах вовлечения иммунной системы в патогенез внепеченочных проявлений заболевания отсутствуют.

Цель исследования — оценить субпопуляционный состав Т-клеток памяти у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, протекающей с КГЕ и КГЕВ.

### Материал и методы

В исследование включено 18 пациентов (4 мужчины и 14 женщин, средний возраст — 52,0 [42,2—57,7] года) с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ, не лечившихся противовирусными препаратами и состоящих на учете в городском центре инфекционной гепатологии Городской клинической инфекционной больницы г. Минска: с ХВГС — 13 пациентов (1 мужчина и 12 женщин, средний возраст 54,0 [40,0—59,0] года), с циррозом печени (ВГС-ЦП) — 5 пациентов (3 мужчины и 2 женщины, средний возраст 48,0 [46,0—55,0] года). У 9 пациентов наблюдались клинические признаки КГЕВ. На момент исследования длительность заболевания составила 25 [8,0—30,0] лет у пациентов с ХВГС и 26 [23,5—28,7] — у пациентов с ВГС-ЦП.

Диагноз ХВГС и ВГС-ЦП устанавливали по клиничко-anamnestическим данным, наличию в крови антител к ВГС — анти-ВГС (с использованием тест-систем для иммуноферментного анализа иммуноглобулинов классов G и M к вирусу гепатита С «Бест анти-ВГС» (Vector-Best, Новосибирск, Россия)) и РНК ВГС с использованием ПЦР (тест-системы «РеалБест РНК ВГС» (Vector-Best, Новосибирск, Россия)). Генотипы ВГС определяли при помощи тест-системы «РеалБест РНК ВГС — 1/2/3» (Vector-Best, Новосибирск, Россия). Всем пациентам выполняли УЗИ органов брюшной полости и почек. Стадию фиброза определяли методом эластографии. Градацию фиброза проводили в соответствии с морфологической шкалой METAVIR.

Для выявления в крови криоглобулинов у пациентов натошак забирали кровь в объеме 10 мл. Полученный материал с соблюдением необходимого температурного режима (37 °С) доставляли в лабораторию. Впоследствии по методике в течение 5 сут устанавливали наличие криоглобулинов.

Группу сравнения составили 23 здоровых донора (11 мужчин и 12 женщин, средний возраст — 37,0 [32,2—48,5] года).

Всем пациентам выполняли иммунологическое исследование. Материалом явились образцы цельной венозной крови.

Периферическую кровь отбирали в стерильные пробирки с гепарином. Для определения экспрессии основных поверхностных маркеров лимфоцитов периферическую венозную кровь обследуемых пациентов окрашивали 2 панелями моноклональных антител: CD45–FITC/CD4–RD1/CD8–ECD/CD3–PC5 и CD45–FITC/CD56–RD1/CD19–ECD/CD3–PC5 (Beckman Coulter, США) согласно инструкции производителя. Для определения субпопуляции Т-клеток памяти использовали моноклональные антитела CD8–FITC, CCR7–PE, CD45RO–ECD, CD4–PC5, CD3–PC7 (Beckman Coulter, R&D Systems, США). Основные популяции Т-клеток памяти определяли как: CD3+CCR7+CD45RO+ — Т-клетки центральной памяти (СМ), CD3+CCR7–CD45RO+ — Т-клетки эффекторной памяти (ЕМ), CD3+CCR7–CD45RO– — терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти (TEMRA). Наивные Т-клетки памяти экспрессировали фенотип CD3+CCR7+CD45RO–. Окрашенные пробы инкубировали в течение 15 мин в темноте при комнатной температуре. Для последующего лизирования эритроцитов использовали раствор VersaLyse (Beckman Coulter, США). Регистрацию результатов выполняли на проточном цитометре FC500 (Beckman Coulter, США) на 20 000 CD3+ Т-лимфоцитов.

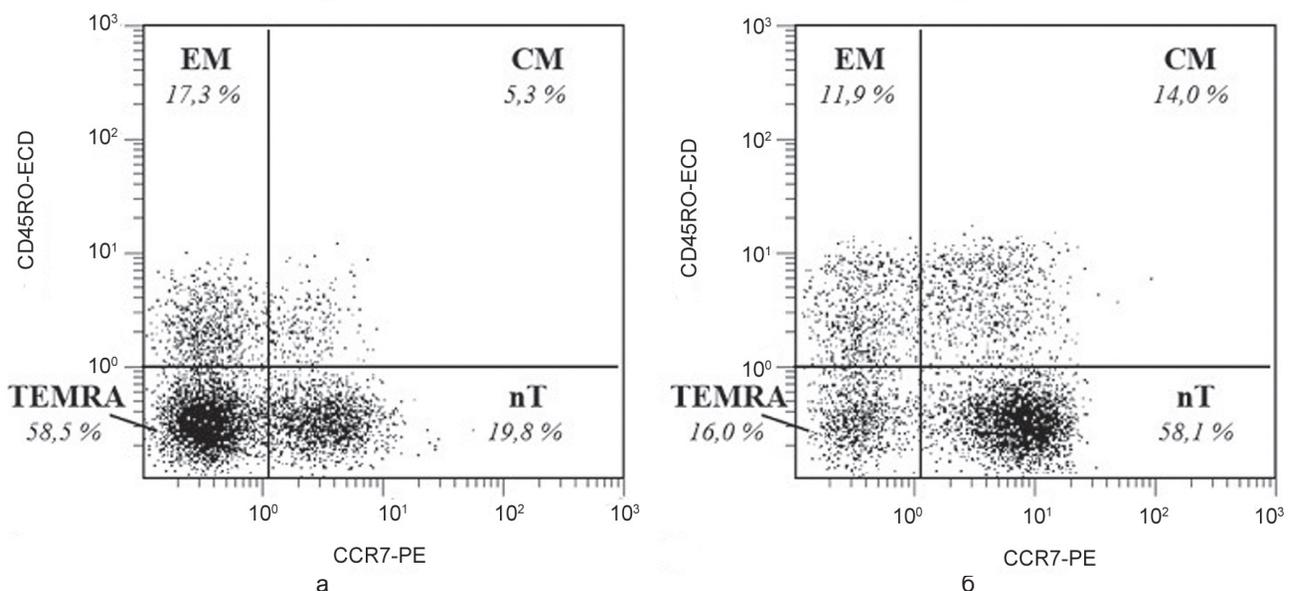
Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета про-

граммы STATISTICA 8.0 (Stat Soft Inc., США). Результаты представляли в виде медианы, 25-й и 75-й перцентилей. Определение статистически значимых различий между сравниваемыми группами осуществляли непараметрическим методом U-критерий Манна — Уитни. Корреляционный анализ выполняли путем определения коэффициентов корреляции ( $R_s$ ) по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На рисунке представлены оригинальные данные проточной цитометрии пациента с ХВГС и КГЕ и здорового донора, отражающие общую тенденцию в исследуемых группах в распределении субпопуляций Т-клеток памяти, с указанием медианы и перцентилей.

При статистической обработке полученных результатов у всех пациентов с хронической ВГС-инфекцией отмечалось снижение nT (27,09 [12,70—36,86] %,  $p=0,0002$ ) и СМ (6,35 [4,90—13,50]%,  $p=0,003$ ) Т-клеток наряду с увеличением количества ЕМ (18,55 [13,30—33,60] %,  $p=0,01$ ) и TEMRA (34,90 [28,40—51,00] %,  $p=0,0001$ ) лимфоцитов по сравнению со здоровыми донорами (nT — 51,20 [36,10—63,50] %, СМ — 14,80 [8,84—25,00] %, ЕМ — 12,70 [10,10—21,83]%, TEMRA — 15,34 [3,30—28,20] %, соответственно). Выявленные изменения характерны как для CD4+, так и для CD8+ субпопуляций лимфоцитов (табл. 1).



Количество наивных CD3+ Т-клеток (nT) и CD3+ Т-клеток памяти (СМ, ЕМ, TEMRA) у пациента с ХВГС и КГЕ (а) и здорового донора (б)

**Количество субпопуляций nT CD4+ и CD8+ Т-клеток и CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клеток памяти (%) у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и здоровых доноров**

Т-лимфоциты		Пациенты с хронической ВГС-инфекцией (n=18)	Группа сравнения (n=23)	p
CD3+CD4+ Т-лимфоциты	nT	25,35 [16,40—46,50]	49,30 [41,00—60,20]	0,0005
	CM	9,33 [7,40—18,30]	20,70 [12,20—28,70]	0,01
	EM	27,50 [19,60—40,50]	15,5 [10,20—24,30]	0,0006
	TEMRA	20,40 [12,00—31,60]	5,80 [1,70—16,40]	0,001
CD3+CD8+ Т-лимфоциты	nT	8,70 [1,68—22,10]	51,90 [29,30—75,60]	0,00009
	CM	0,29 [0,11—2,80]	5,60 [1,80—13,10]	0,001
	EM	6,95 [5,60—9,50]	7,90 [3,20—12,30]	0,96
	TEMRA	78,35 [57,90—90,00]	25,20 [7,10—54,80]	0,00004

Известно, что CM Т-лимфоциты формируются после контакта с антигеном, не проявляют эффекторные функции, но могут быстро отвечать на антиген при повторной стимуляции. Претерминально дифференцированные EM и TEMRA относятся к популяции эффекторных клеток памяти, имеют укороченные теломеры по сравнению с nT и CM и представляют собой более дифференцированные Т-клеточные фенотипы с пониженной способностью реплицироваться в ответ на антигенную стимуляцию [11]. На стадии TEMRA лимфоциты устойчивы к апоптозу и являются наиболее мощными потенциальными продуцентами цитокинов, регулирующих воспалительные реакции. Выявленное снижение nT и CM Т-лимфоцитов при хронической ВГС-инфекции может приводить к сниженной способности антигенспецифического ответа со стороны Т-лимфоцитов на другие антигены, что частично объясняет низкий процент ВГС-позитивных пациентов, ответивших на прививки против гепатита В [12].

В дальнейшем были проанализированы возможные различия в субпопуляционном составе Т-клеток памяти у пациентов с ХВГС и ВГС-ЦП и отдельно у пациентов с ХВГС в зависимости от стадии фиброза. Результаты проведенного анализа продемонстрировали отсутствие корреляционной связи между количеством клеток памяти и фиброзом печени ( $R_s$ = от  $-0,1$  до  $0,25$ ,  $p$ = от  $0,15$  до  $0,8$  соответственно) у пациентов

с ХВГС и отсутствие статистически значимых различий в субпопуляциях Т-клеток памяти у пациентов с ХВГС и ВГС-ЦП (табл. 2).

Полученные результаты согласуются с многочисленными данными, доказывающими, что развитию хронического воспаления и фиброза при ВГС-инфекции способствует продукция провоспалительных цитокинов антигенспецифическими Т-клетками, инфильтрирующими печень, а не прямой цитопатический эффект последних [13].

Проведенный анализ субпопуляционного состава Т-клеток памяти в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов с ВГС-инфекцией и КГЕ клинических признаков КГЕВ продемонстрировал другие результаты. Установлено увеличение количества TEMRA CD3+ лимфоцитов у пациентов с КГЕВ (50,3 [32,8—57,1] %) по сравнению с пациентами без КГЕВ (31,9 [22,0—35,7] %,  $p=0,07$ ) и статистически значимое увеличение TEMRA CD8+ лимфоцитов с одновременным выраженным снижением количества nT CD8+ Т-клеток (табл. 3).

Учитывая литературные данные о наличии выраженной взаимосвязи между полиэпитопным ответом CD8+ Т-клеток и разрешением острой ВГС-инфекции, а также наличием сильной корреляции между количеством вирусоспецифических CD8+ Т-клеток и элиминацией вируса [14], можно предположить, что выявленные изменения в соотношении субпопуляционного

**Количество nT CD3+ Т-клеток и CD3+ Т-клеток памяти (%) у пациентов с ХВГС и ВГС-ЦП**

Пациенты	nT	CM	EM	TEMRA
С ХВГС (n=13)	21,85 [12,70—35,80]	6,20 [5,50—9,90]	19,80 [17,10—32,50]	42,10 [31,90—51,00]
С ВГС-ЦП (n=5)	31,10 [26,68—36,86]	14,90 [3,26—15,50]	12,92 [12,10—39,10]	32,02 [22,00—32,80]
p	0,84	0,70	0,56	0,38

Таблица 3

**Количество nT CD8+ Т-клеток и CD8+ Т-клеток памяти (%) у пациентов с ВГС-инфекцией в зависимости от наличия или отсутствия у них КГЕВ**

Пациенты	nT	TCM	TEM	TEMRA
С ВГС-инфекцией и КГЕВ (n=9)	2,88 [1,55—8,30]	0,15 [0,11—0,40]	7,50 [5,38—8,22]	88,13 [83,13—90,98]
С ВГС-инфекцией без КГЕВ (n=9)	21,30 [9,10—45,70]	0,90 [0,20—3,80]	6,40 [6,30—11,40]	68,80 [41,80—73,10]
p	0,05	0,29	0,48	0,01

состава CD8+ клеток памяти у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и КГЕВ являются свидетельством несостоятельности антигенспецифического ответа CD8+ Т-клеток, что может приводить к сохранению репликационной активности вируса в В-лимфоцитах, формированию КГЕ и КГЕВ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, протекающей с развитием КГЕ и КГЕВ, отмечаются изменения в общем распределении фенотипов Т-клеток памяти в системной циркуляции. Они характеризуются низким процентом nT и CM CD4+ и CD8+ Т-клеток (фенотипы ранней дифференцировки) в сочетании с высоким процентом EM и TEMRA CD4+ и CD8+ лимфоцитов (фенотипы поздней дифференцировки), свидетельствуя об ускоренной неспецифической (генерализованной) Т-клеточной дифференцировке, которая может приводить к формированию КГЕ и КГЕВ.

**Контактная информация:**

Лукашик Светлана Петровна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. E-mail: Svetlanalukashik@mail.ru.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: С. П. Л., М. М. З., И. А. К. Сбор и обработка материала: С. П. Л., М. М. З., Д. Б. Н., М. Ю. А., У. С. И., Г. И. И., Т. В. И. Написание текста: С. П. Л., З. М. М., Д. Б. Н. Редактирование: З. М. М., Д. Б. Н., И. А. К.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Falla A. M., Hofstraat S. H. I., Duffell E. et al. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 79.
2. Zignego A. L., Gragnani L., Piluso A. et al. Virus-driven autoimmunity and lymphoproliferation: the example of HCV infection. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015; 11(1): 15—31.
3. Pham T. N. Q., Coffin C. S., Michalak T. I. Occult hepatitis C virus infection: What does it mean? *Liver Intl.* 2010; 30(4): 502—11.

4. Kondo Y., Shimosegawa T. Direct effects of hepatitis C virus on the lymphoid cells. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(44): 7889—95.

5. Dai B., Chen A. Y., Corkum C. P. et al. Hepatitis C virus upregulates B-cell receptor signaling: A novel mechanism for HCV-associated B-cell lymphoproliferative disorders. *Oncogene.* 2016; 35(23): 2979—90.

6. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma and cancer. *World J. Hepatol.* 2015; 7(3): 327—43.

7. Geri G., Terrier B., Semoun O. et al. Surrogate markers of B cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(12): 2177—80.

8. Tasleem S., Sood G. K. Hepatitis C associated B-cell non-Hodgkin lymphoma: clinical features and the role of antiviral therapy. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2015; 3(2): 134—9.

9. Олейник Е. А., Леплина О. Ю., Останин А. А и др. Адаптивный Т-клеточный ответ в патогенезе вирусной инфекции, обусловленной вирусом гепатита С. *Медицинская иммунология.* 2016; 18(4): 309—16. [Oleynik E. A., Lepkina O. Yu., Ostanin A. A. i dr. Adaptive T-cell response in the pathogenesis of viral infection caused by the hepatitis C virus. *Meditsinskaya immunologiya.* 2016; 18(4): 309—16. (in Russian)]

10. Kuniholm M. H., Xianhong K., Anastos M. H. et al. Association of chronic hepatitis C infection with T-cell phenotypes in HIV-negative and HIV-positive women. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2014; 67(3): 295—303.

11. Larbi A., Fulop T. From «truly naive» to «exhausted senescent» T-cells: when markers predict functionality. *Cytometry A.* 2014; 85(1): 25—35.

12. Moorman J. P., Zhang C. L., Nietal L. Impaired hepatitis B vaccine responses during chronic hepatitis C infection: involvement of the PD-1 pathway in regulating CD4(+) T cell responses. *Vaccine.* 2011; 29: 3169—76.

13. Fallahi P., Ferri C., Ferrari S. et al. Cytokines and HCV-related disorders. *Clin. Development. Immunol.* 2012; Article ID 468107: 10.

14. Radziejewicz H., Ibegbu C. C., Hon H. et al. Impaired hepatitis C virus (HCV)-specofoc effector CD8+ T cells undergo massive apoptosis in the peripheral blood during acute HCV infection and in the liver during the chronic phase of infection. *J. Virol.* 2008; 82(20): 9808—22.

Поступила 31.07.2019.

Принята к печати 27.10.2019.

<sup>1</sup>Д. А. ДАВЫДОВ, <sup>2</sup>К. Г. РУКША, <sup>1</sup>Т. М. ДОРОШЕНКО, <sup>1</sup>А. С. ПОРТЯНКО, <sup>2</sup>Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ $\beta_3$ -ТУБУЛИНА ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

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

**Цель исследования.** Оценить прогностическое значение экспрессии  $\beta_3$ -тубулина в опухолевых клетках при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, без дополнительных уточнений (ДБКЛ, БДУ) и лимфоме Беркитта.

**Материал и методы.** Экспрессию  $\beta_3$ -тубулина в образцах опухолей (ДБКЛ, БДУ — 21 случай, лимфома Беркитта — 9 случаев) определяли иммуногистохимически. При оценке результатов иммуногистохимического окрашивания учитывали долю позитивно окрашенных клеток и характер их взаиморасположения.

**Результаты.** Экспрессия  $\beta_3$ -тубулина опухолевыми клетками выявлена в 72,7% (8 из 11) случаев ДБКЛ с GCB-иммунофенотипом, в то время как лишь 20% (2 из 10) опухолей с non-GCB-иммунофенотипом позитивно окрашивались с антителом к  $\beta_3$ -тубулину ( $\chi^2=5,838$ ;  $p=0,016$ ). Медиана опухолеспецифической выживаемости у пациентов с  $\beta_3$ -тубулин-позитивным статусом опухоли составила 21,7 [7,3—26,5] мес, у пациентов с  $\beta_3$ -тубулин-негативным статусом — 8,9 [7,2—41,5] мес ( $p=0,049$ ). Все исследованные случаи лимфомы Беркитта имели  $\beta_3$ -тубулин-позитивный статус, что обусловило невозможность стратификации пациентов по данному фактору.

**Заключение.** Экспрессия  $\beta_3$ -тубулина опухолевыми клетками при ДБКЛ, БДУ и лимфоме Беркитта свидетельствует о происхождении опухоли из центробластов. При ДБКЛ, БДУ экспрессия  $\beta_3$ -тубулина может быть использована как дополнительный маркер, указывающий на принадлежность опухоли к GCB-подтипу, характеризующемуся более благоприятным клиническим течением.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта,  $\beta_3$ -тубулин, иммуногистохимическое окрашивание, прогностическое значение.

**Objective.** To assess the predictive value of the  $\beta_3$ -tubuline expression by tumor cells in case of diffuse large-cell lymphoma (DLCL, nos) and of Burkitt's lymphoma.

**Materials and methods.** The  $\beta_3$ -tubuline expression by tumor cells (DLCL, nos — 21 patients, Burkitt's lymphoma — 9 patients) was determined immunohistochemically. While assessing the immunohistochemical staining outcomes the percentage of the positively stained cells and their mutual arrangement character were considered.

**Results.**  $\beta_3$ -tubuline expression by tumor cells was identified in 72.7% (8 of 11) of the DLCL patients demonstrating the GCB immune phenotype whereas only 20% (2 of 10) of tumors having non-GCB immune phenotype were stained positively with  $\beta_3$ -tubuline ( $\chi^2=5.838$ ;  $p=0.016$ ). The tumor-specific survival median in the  $\beta_3$ -tubuline positive patients was 21.7 [7.3—26.5] months, in the  $\beta_3$ -tubuline negative patients — 8.9 [7.2—41.5] months ( $p=0.049$ ). Each Burkitt's lymphoma studies had the  $\beta_3$ -tubuline positive status making those patients stratification by the factor not possible.

**Conclusion.** The  $\beta_3$ -tubuline expression by tumor cells in case of DLCL, nos and Burkitt's lymphoma evidences of the tumor origin from the central blasts. In case of DLCL, nos the  $\beta_3$ -tubuline expression may be used as an optional marker of the tumor reference to the GCB subtype characterized by a more favorable clinical course.

**Key words:** diffuse large-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma,  $\beta_3$ -tubuline, immunohistochemical staining, predictive value.

HEALTHCARE. 2020; 3: 10—14.

PREDICTIVE VALUE OF  $\beta_3$ -TUBULINE EXPRESSION BY TUMOR CELLS IN CASE OF DIFFUSE LARGE-CELL LYMPHOMA

D. A. Davydov, K. G. Ruksha, T. M. Doroshenko, A. S. Portyanko, E. D. Cherstvy

Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани в общей структуре злокачественных новообразований занимают пятое место. Заболеваемость варьируется от 3,3 до 16,2 на 100 000 населения для мужчин и от 2,2 до 11 на 100 000 населения — для женщин, в зависимости от региона [1]. В Республике Беларусь общая заболеваемость составляет 10,7 на 100 000 населения, из которых на долю неходжкинских лимфом (НХЛ) приходится 80% [2]. Доля В-клеточных лимфом в общей структуре НХЛ составляет более 90%, из которых около 50% случаев пред-

ставлены диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБКЛ) [3, 4]. Морфологическое исследование с применением иммунофенотипирования и молекулярно-генетических тестов является определяющим для установления нозологического диагноза, выбора оптимального режима терапии и определения прогноза заболевания. В этой связи особо актуальными являются исследования, направленные на выявление новых диагностических и предикторных маркеров, к числу которых относятся различные изоформы белков микротрубочек.

Микротрубочки представляют собой динамически изменяющиеся структуры, образующиеся посредством полимеризации гетеродимеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулинов. Микротрубочки участвуют в реализации ряда основных клеточных функций, таких как митотическое деление, внутриклеточный транспорт и клеточная подвижность. Характер экспрессии изотипов  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулинов специфичен для различных тканей и клеток [5, 6].

Изначально экспрессия  $\beta_3$ -тубулина у человека была описана для нейронов и клеток Сертоли [7]. Кроме того, цитоплазматическая экспрессия  $\beta_3$ -тубулина выявлена в фолликулярных дендритных клетках герминативных центров лимфоузлов, селезенки и миндалин [8]. При злокачественной трансформации  $\beta_3$ -тубулин начинает синтезироваться многими типами опухолевых клеток, что для большинства локализаций коррелирует со снижением чувствительности к химиотерапевтическим лекарственным средствам [7]. Связь экспрессии  $\beta_3$ -тубулина с резистентностью клеток к таксанам и алкалоидам *Vinca* продемонстрирована для рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы и некоторых других [9—11]. Изменение состава микротрубочек также влияет на чувствительность к препаратам, мишенью которых является не тубулин, а ДНК (цисплатин, доксорубин, этопозид) [12].

Из числа лимфопрлиферативных заболеваний экспрессия  $\beta_3$ -тубулина описана для большинства случаев лимфомы Беркитта и части (около 15%) случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы, без дополнительных уточнений (ДБКЛ, БДУ), а также лимфомы Ходжкина [14, 15]. Однако данные о прогностическом значении экспрессии  $\beta_3$ -тубулина при различных нозологических формах лимфом ограничены и требуют уточнения ввиду особой роли  $\beta_3$ -тубулина как мишени для химиотерапевтических препаратов.

Целью исследования является оценка прогностического значения экспрессии  $\beta_3$ -тубулина в опухолевых клетках при ДБКЛ, БДУ и лимфоме Беркитта.

### Материал и методы

Ретроспективное исследование проведено на архивном биопсийном материале 21 случая ДБКЛ, БДУ и 9 случаев лимфомы Беркитта, включенных в Республиканский банк тканей

и клеток человека. Критерии включения в исследование:

- верификация диагноза в соответствии с клиническим протоколом «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.07.2018 № 60);
- продолжительность периода последующего наблюдения не менее 5 лет с момента постановки диагноза, если летальный исход не наступил ранее;
- достаточный объем ткани в парафиновом блоке для проведения иммуногистохимического исследования.

В группу пациентов с ДБКЛ, БДУ вошли 10 (47,6%) пациентов мужского пола и 11 (52,4%) пациентов женского. Средний возраст пациентов составил  $56,0 \pm 17,9$  года. Во всех исследованных случаях в составе опухолевого инфильтрата преобладали клетки с центробластной морфологией (рис. 1 а, б, цв. вклейка). Одинадцать случаев ДБКЛ, БДУ относились к GCB-подтипу, 10 случаев — к подтипу non-GCB (классифицированы в соответствии с алгоритмом С. Р. Hans и соавт. [16]). Сравнимые подгруппы не различались по стадии заболевания и полученной терапии.

Группа пациентов с лимфомой Беркитта включала 6 (66,7%) пациентов мужского пола и 3 (33,3%) женского, средний возраст которых составил  $60,1 \pm 14,2$  года.

Для иммуногистохимического исследования с парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм и помещали на предметные стекла с адгезивным электростатическим покрытием. После депарафинизации, регидратации и демаскировки срезы инкубировали с первичным антителом к  $\beta_3$ -тубулину (клон 5G8). Визуализацию результата реакции осуществляли при помощи системы детекции на основе щелочной фосфатазы с хромогеном Fast Red. Контрокрашивание выполняли гематоксилином Майера. В качестве контроля использовали срезы поджелудочной железы (высокая интенсивность экспрессии  $\beta_3$ -тубулина эндотелиоцитами, вставочными протоками; низкая интенсивность экспрессии  $\beta_3$ -тубулина клетками островков Лангерганса).

Имуногистохимическое окрашивание с антителами к  $\beta_3$ -тубулину оценивали полуколичественно. Негативным результатом реакции

считали отсутствие окрашивания опухолевых клеток при наличии окрашивания внутреннего контроля (эндотелиоциты), либо окрашивание менее 5% опухолевых клеток. Позитивным — окрашивание более 5% опухолевых клеток вне зависимости от интенсивности. Отдельно учитывали случаи, в которых количество  $\beta_3$ -тубулин-положительных опухолевых клеток составило более 50%.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи программного обеспечения STATISTICA 10.0. Различия между группами по критерию  $\chi^2$  считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для сравнения показателей выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий. Данные для построения кривых выживаемости цензурировали по дате последнего наблюдения.

### Результаты и обсуждение

В нормальном лимфатическом узле  $\beta_3$ -тубулин-положительные клетки локализовались преимущественно в темной зоне герминативных центров. Плотность расположения  $\beta_3$ -тубулин-положительных клеток характеризуется градиентом убывания от темной зоны к светлой. Клетки, экспрессирующие  $\beta_3$ -тубулин, имеют крупное нерасщепленное ядро округлых очертаний и с учетом локализации представляют собой центробласты (рис. 2, а, цв. вклейка).

Экспрессия  $\beta_3$ -тубулина опухолевыми клетками при исследованных нозологических формах агрессивных лимфом характеризовалась значительной вариабельностью как качественных, так и количественных характеристик. Взаиморасположение и интенсивность окрашивания

опухолевых клеток с антителом к  $\beta_3$ -тубулину позволили выделить три типичных варианта экспрессии (рис. 2, б, в, г, цв. вклейка).

Первый вариант (I): диффузное интенсивное окрашивание опухолевых клеток, при котором  $\beta_3$ -тубулин-положительные клетки непосредственно контактируют друг с другом и формируют сплошные интенсивно окрашенные поля. Второй вариант (II) характеризуется наличием отдельных опухолевых клеток с интенсивным цитоплазматическим окрашиванием на фоне  $\beta_3$ -тубулин-положительных опухолевых клеток с менее интенсивным окрашиванием цитоплазмы. При третьем варианте (III)  $\beta_3$ -тубулин-положительные опухолевые клетки выявляются на фоне преобладающих  $\beta_3$ -тубулин-негативных опухолевых клеток. Распределение исследованных случаев в соответствии с вышеописанными вариантами экспрессии  $\beta_3$ -тубулина приведено в табл. 1.

Распределение исследованных случаев в соответствии с содержанием  $\beta_3$ -тубулин-положительных опухолевых клеток в инфильтрате приведено в табл. 2.

Установлено, что окрашивание опухолевых клеток с антителом к  $\beta_3$ -тубулину вне зависимости от распространенности и интенсивности ассоциировано с более высокой общей выживаемостью пациентов с ДБКЛ, БДУ. Летальный исход заболевания в течение пятилетнего периода отмечался у 2 из 10 пациентов с  $\beta_3$ -тубулин-позитивным статусом опухоли, при  $\beta_3$ -тубулин-негативном статусе опухоли летальный исход имел место у 7 из 11 пациентов ( $\chi^2=4,073$ ;  $p=0,044$ ).

Таблица 1

#### Варианты экспрессии $\beta_3$ -тубулина опухолевыми клетками

Опухоль	$\beta_3$ -тубулин+		
	I	II	III
ДБКЛ non-GCB (n=10)	0	2	8
ДБКЛ GCB (n=11)	1	6	4
Лимфома Беркитта (n=9)	8	1	0

Таблица 2

#### Содержание $\beta_3$ -тубулин-положительных опухолевых клеток

Опухоль	$\beta_3$ -тубулин+		
	<5%	5—50%	>50%
ДБКЛ non-GCB (n=10)	8	2	0
ДБКЛ GCB (n=11)	3	7	1
Лимфома Беркитта (n=9)	0	0	9

Медиана опухолеспецифической выживаемости у пациентов с  $\beta_3$ -тубулин-позитивным статусом опухоли составила 21,7 [7,3—26,5] мес, с  $\beta_3$ -тубулин-негативным статусом опухоли — 8,9 [7,2—41,5] мес. Различия показателей опухолеспецифической выживаемости являются статистически значимыми ( $p_{lr}=0,049$ ) (рис. 3).

Анализ выживаемости пациентов с лимфомой Беркитта в зависимости от статуса экспрессии  $\beta_3$ -тубулина не проводился в связи с невозможностью стратификации исследованных случаев по данному фактору.

В настоящем исследовании установлено, что в нормальном лимфатическом узле экспрессия  $\beta_3$ -тубулина ограничена центробластами. Содержание последних выше в темной зоне герминативного центра, что обуславливает хорошо заметный градиент окрашивания. Аналогичный характер экспрессии  $\beta_3$ -тубулина в нормальном лимфоузле был описан В. Yusof и соавт. [17]. В свою очередь S. Yoon и соавт. выявили экспрессию  $\beta_3$ -тубулина в телах и отростках фолликулярных дендритных клеток, чего не наблюдалось в настоящем исследовании [13]. Вероятно, различия, касающиеся статуса экспрессии  $\beta_3$ -тубулина фолликулярными дендритными клетками, обусловлены вариациями методик иммуногистохимического окрашивания и первичных антител, использованных различными авторами.

Вышеизложенные данные о локализации экспрессии  $\beta_3$ -тубулина в нормальном лимфоузле согласуются с представлениями о гистоморфогенезе изученных нозологических форм лимфом. Так, I вариант экспрессии наблюдался в абсолютном большинстве (8 из 9) случаев лимфомы Беркитта. Доля  $\beta_3$ -тубулин-положи-

тельных опухолевых клеток составляла более 50% во всех случаях. Аналогичные характеристики окрашивания наблюдались и в клетках темной зоны герминативного центра нормального лимфоузла. В исследовании В. Yusof и соавт. экспрессия  $\beta_3$ -тубулина также была выявлена в 100% (6/6) случаев лимфомы Беркитта, причем количество  $\beta_3$ -тубулин-положительных опухолевых клеток во всех случаях превышало 50% [17]. S. Yoon и соавт. описали диффузную экспрессию  $\beta_3$ -тубулина в 75% (21 из 27) случаев лимфомы Беркитта [13]. Выявленное сходство между нормальными центробластами и опухолевыми клетками лимфомы Беркитта по уровню экспрессии  $\beta_3$ -тубулина согласуется с современными представлениями о гистоморфогенезе данной опухоли. Экспрессия  $\beta_3$ -тубулина при лимфоме Беркитта (наряду с экспрессией CD10 и Ki-67~95—100%) является фенотипическим признаком с низким уровнем вариабельности, который указывает на происхождение опухоли из центробластов герминативного центра.

Экспрессия  $\beta_3$ -тубулина опухолевыми клетками выявлена в 72,7% (8 из 11) случаев ДБКЛ с GCB-иммунофенотипом, в то время как лишь 20% (2 из 10) опухолей с иммунофенотипом non-GCB позитивно окрашивались с антителом к  $\beta_3$ -тубулину ( $\chi^2=5,838$ ;  $p=0,016$ ). Доля  $\beta_3$ -тубулин-положительных опухолевых клеток в 90% (9 из 10) случаев  $\beta_3$ -тубулин-положительных опухолей не превышала 50%. По данным В. Yusof и соавт., экспрессия  $\beta_3$ -тубулина наблюдалась в 34% случаев ДБКЛ, при этом в 80% случаев доля  $\beta_3$ -тубулин-положительных клеток составляла менее 50%. Группа  $\beta_3$ -тубулин-положительных случаев включала лишь 19% опухолей с GCB-фенотипом [16]. В то же время, по данным S. Yoon и соавт., экспрессия  $\beta_3$ -тубулина определялась в 30% случаев ДБКЛ с GCB фенотипом и в 11% случаев ДБКЛ с фенотипом non-GCB [13], что согласуется с полученными нами данными. Большой процент  $\beta_3$ -тубулин-положительных опухолей в обеих иммунофенотипических подгруппах, выявленный в настоящем исследовании, по-видимому, связан с применением критерия позитивности на уровне 5%, тогда как S. Yoon и соавт. использовали критерий более 10%  $\beta_3$ -тубулин-положительных клеток [13].

Результаты анализа выживаемости пациентов в зависимости от статуса экспрессии

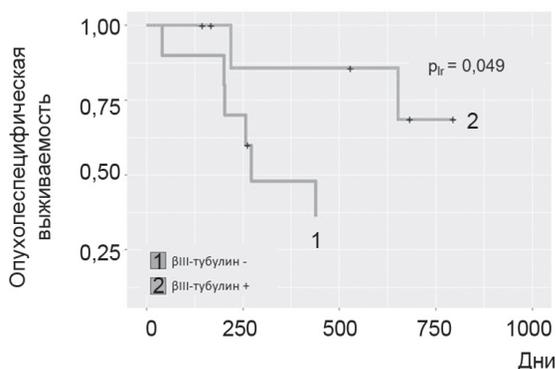


Рис. 3. Выживаемость пациентов с ДБКЛ, БДУ в зависимости от экспрессии  $\beta_3$ -тубулина опухолевыми клетками

$\beta_3$ -тубулина указывают на благоприятное прогностическое значение выявления данного маркера в опухолевых клетках при ДБКЛ, БДУ. Данный факт соотносится с более высокими показателями общей выживаемости пациентов с ДБКЛ с GCB-фенотипом по сравнению с опухолями non-GCB.

Таким образом, экспрессия  $\beta_3$ -тубулина опухолевыми клетками при ДБКЛ, БДУ и лимфоме Беркитта свидетельствует о происхождении опухоли из центрбластов. При ДБКЛ, БДУ экспрессия  $\beta_3$ -тубулина может быть использована как дополнительный маркер, указывающий на принадлежность опухоли к GCB-подтипу, характеризующемуся более благоприятным клиническим течением.

#### Контактная информация:

Давыдов Денис Александрович — к. м. н., зав. онкологическим отделением иммуноморфологии и протеомики РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, агр. гор. Лесной., Минский р-н. Сл. тел. +375 29 392-68-54.

#### Участие авторов:

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

Сбор и обработка материала: Д. А. Д., К. Г. Р., Т. М. Д.

Статистическая обработка данных: Д. А. Д., К. Г. Р.

Написание текста: Д. А. Д., К. Г. Р., Т. М. Д., А. С. П., Е. Д. Ч.

Редактирование: Д. А. Д., К. Г. Р., Т. М. Д., А. С. П., Е. Д. Ч.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Global cancer statistics. Bray F. [et al.]. CA Cancer J. Clin. 2018; 68(6): 394—424.*
2. *Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008—2017). Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; 2018: 49. [Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2008—2017). Minsk: RNPC OMR im. N. N. Aleksandrova; 2018: 49, (in Russian)].*
3. *Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127(6): 2375—90.*
4. *Leonard J. P., Martin P., Roboz G. J. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. J. Clin. Oncol. 2017; 35: 2708—15.*
5. *Khodiyar V., Maltais L., Sneddon K. et al. A revised nomenclature for the human and rodent alpha-tubulin gene family. Genomics. 2007; 90: 285—9.*
6. *Ferlini C., Raspaglio G., Cicchillitti L. et al. Looking at drug resistance mechanisms for microtubule interacting drugs: does TUBB3 work? Curr. Cancer Drug Target. 2007; 7: 325—34.*
7. *Katsetos C., Herman M., Mork S. Class III  $\beta$ -tubulin in human development and cancer. Cell Motil. Cytoskeleton. 2003; 55: 77—96.*
8. *Lee S., Choi K., Ahn H. et al. TuJ1 (class III beta-tubulin) expression suggests dynamic redistribution of follicular dendritic cells in lymphoid tissue. Eur. J. Cell Biol. 2005; 84: 453—9.*
9. *Karki R., Mariani M., Andreoli M.  $\beta$ -III-Tubulin: biomarker of taxane resistance or drug target? Expert Opin. Ther. Targets. 2013; 17: 461—72.*
10. *Mariani M., Shahabi S., Sieber S. Class III beta-tubulin (TUBB3): more than a biomarker in solid tumors? Curr. Mol. Med. 2011; 11: 726—31.*
11. *Gan P., Pasquier E., Kavallaris M. Class III beta-tubulin mediates sensitivity to chemotherapeutic drugs in non small cell lung cancer. Cancer Res. 2007; 67: 9356—63.*
12. *Stengel C., Newman S., Leese M. Class III  $\beta$ -tubulin expression and in vitro resistance to microtubule targeting agents. Br. J. Cancer. 2010; 102: 316—24.*
13. *Yoon S., Kim W., Go H. et al. Class III beta-tubulin shows unique expression patterns in a variety of neoplastic and non-neoplastic lymphoproliferative disorders. Am. J. Surg. Pathol. 2010; 34: 645—55.*
14. *Zamo A., Erdini F., Malerba G., Chilosi M. Lack of expression of TUBB3 characterizes both BCL2-positive and BCL2-negative follicular lymphoma. Mod. Pathol. 2014; 27: 808—13.*
15. *Choi J., Lee J., Kim Y. Expression of  $\beta$ -tubulin isotypes in classical Hodgkin's lymphoma. Pathol. Int. 2012; 62: 287—90.*
16. *Hans C. P., Weisenburger D. D., Greiner T. C. et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004; 103: 275—82.*
17. *Yusof B., Ameli F., Florence S. et al. Expression of the class II and III beta-tubulin in neoplastic and non-neoplastic lymphoid tissues. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2017; 18: 1045—50.*

Поступила 29.11.2019.

Принята к печати 27.12.2019.



С. Л. БОЙКО, М. Ю. СУРМАЧ

## АДАПТАЦИЯ ШКАЛЫ ОСАИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ КУЛЬТУРЫ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Описывается адаптированная версия ОСАИ для оценки организационной культуры в учреждениях здравоохранения. Авторская гипотеза предполагала диагностическую эквивалентность между адаптированной версией и используемой в странах СНГ переводной (с английского языка) версией ОСАИ (создана К. S. Cameron и K. Quinn на основе Концепции конкурирующих ценностей). Для решения поставленных задач были проведены полевое испытание оригинального варианта, экспертная оценка проблемных утверждений, разработка адаптированных утверждений, повторное исследование, оценка надежности и валидности авторской версии ОСАИ. Результаты показали, что версия ОСАИ для учреждений здравоохранения сохраняет смысл и значение оригинальных диагностических параметров ОСАИ и имеет приемлемые психометрические свойства, что позволяет использовать ее в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь.

**Ключевые слова:** организационная культура, учреждение здравоохранения, ОСАИ.

The article describes a modified version of the OCAI for the purpose of diagnosing the organizational culture at health care facilities. The authors' hypothesis suggested the diagnostic equivalence between the OCAI modified version and its translated (from English) version used in the Russian-speaking countries (created by K. S. Cameron and K. Quinn based on the Concept of Competing Values). To solve the tasks, a field test of the original version, an expert assessment of the problem statements, development of adapted statements, re-examination, assessment of the reliability and validity of the authors' OCAI version were carried out. The results show that the OCAI version for healthcare institutions retains the meaning and significance of the original OCAI diagnostic parameters and has acceptable psychometric properties making it applicable in healthcare institutions of the Republic of Belarus.

**Key words:** organizational culture, health care institution, OCAI.

HEALTHCARE. 2020; 3: 15—18.

ADAPTATION OF ORGANIZATIONAL CULTURE ASSESSMENT INSTRUMENT (OCAI) FOR HEALTHCARE FACILITIES

S. L. Boyko, M. Yu. Surmach

Для всех отраслей деятельности человека важно определить критерии, которые могут быть использованы для оценки общего организационного успеха организаций. В этой связи широкое распространение получил термин «организационная культура» (ОК). Она определяет динамические ценности и является глубоким аспектом организации, формирует человеческое поведение, играет важную роль в достижении организационных целей и тесно связана со многими областями управления, такими как коммуникации, процесс принятия решений, эффективность, лидерство и управление ресурсами. Организационные теоретики всего мира признали, что культура оказывает мощное влияние на организационную эффективность, в том числе и долгосрочную [1, 2]. Доказано рядом авторов (Cameron, Freeman, 1991; Cameron, Quinn, 1999; Deal, Kennedy, 1988; Lund, 2003; Paparone, 2003), что организация с сильной и конгруэнтной ОК более эффективна, чем организация со слабой, неконгруэнтной и разобщенной культурой [3].

Выявление уникальной природы ОК с точки зрения культурного типа, силы и конгруэнтности помогает своевременно обнаружить внутренние разногласия, оценить проблемные зоны в коллективе, принять адекватные меры по нормализации ОК. Кроме того, знание типа ОК в конкретном учреждении позволяет руководителю изменить акцент на определенных ценностях, сосредоточить и даже сместить внимание на ценности преобладающего культурного типа, определенные коллективом как более желательные.

Оценка ОК среди руководителей и подчиненных показала, что каждая из этих групп имеет разное представление о настоящей и желаемой культуре своего учреждения [4]. Это означает, что в организациях существуют свои собственные динамические субкультуры, на которые могут влиять специфические факторы (например, стиль управления и лидерства, финансирование, стратегические направления деятельности и т. д.).

Эффективность решения организационно-практических задач организации здравоохранения

определяется уровнем развития ее методического инструментария. Интерес к изучению ОК в учреждениях системы здравоохранения обусловлен стремительным ростом требований к руководителям учреждений здравоохранения, активному обсуждению микроклимата в медицинской среде, роли коммуникаций между сотрудниками учреждений здравоохранения, внедрению современных подходов социального менеджмента [5—7]. Быстрый рост профессионализма коллектива, повышение спроса на высокотехнологичные виды помощи, рост рынка платных услуг может оказать существенное влияние на ОК учреждений здравоохранения, приводить к внутренней и внешней конкуренции. Важно сохранение принципа единства теории, методологии и практики в масштабе всей дисциплины «Общественное здоровье и здравоохранение».

Несмотря на то что ОК признана центральной концепцией для исследователей в анализе различных организационных явлений, обзор литературы указывает существующие методологические неточности и проблемы в вопросе приемлемости применения тех или иных методов оценки ОК [1]. А каждая организация, как правило, имеет несколько типов ОК в разном их сочетании и преваляровании. Возникает ряд стратегических вопросов в оценке и интерпретации ОК. Корректно ли использование универсальных методов оценки ОК для любой организации? Является ли модель конкурирующих ценностей актуальной для понимания ОК в учреждениях здравоохранения? Может ли показатель ОК быть использован для информирования руководителя, принятия управленческих решений или организационных изменений?

На сегодняшний день не существует признанной всеми учеными одной теоретической модели ОК. В каждом конкретном случае необходим тщательный культурно-исторический анализ развития компонентов ОК в организации в зависимости от ее сферы деятельности.

Оптимальным методом для исследования ОК должен быть непосредственный сбор эмпирических данных, точно описываемая реальность, а метод ее оценки должен быть в состоянии интегрировать и описывать большинство аспектов ОК.

После тщательного анализа библиографических источников и с учетом академического опыта авторов в сфере общественного здоровья и организации здравоохранения, а также в психологической диагностике предпочтение было отдано методике OCAI (Cameron, Quinn, 1999; Quinn, Spreitzer, 1991), структура которой включает следующие важные для менеджмента компоненты: культурный

тип, силу, стиль управления и конгруэнтность [8]. Доказано, что три из четырех культурных измерений (культурный тип, конгруэнтность и сила) имеют одинаково важное значение для измерения ОК [4]. Именно культурный тип, сила и конгруэнтность являются основой измерения ОК с помощью OCAI и тесно связаны с более высокими степенями организационной эффективности. Важно понимать, что не существует правильного или неправильного типа ОК как индикатора более эффективной или успешной и менее эффективной и менее успешной организации. ОК должна быть оптимальной для коллектива именно в той сфере деятельности, в которой существует этот коллектив.

Структура конкурирующих ценностей (CVF) как центральная концепция создания OCAI импонирует нам в качестве теоретической основы оценки организационной эффективности, поскольку может использоваться для определения ее критериев (гибкости, стабильности, производительности и планирования). CVF считается одной из 50 наиболее важных моделей в менеджменте, широко применяется для исследования ОК в различных областях, таких как бизнес, образование и спорт. Модель была использована для улучшения ОК и планирования решений тысяч организаций, создан специальный ресурс <https://www.ocai-online.com>, где широко освещаются результаты исследований с помощью OCAI [4, 9].

Оригинальный вариант OCAI представляет собой анкету из 24 пунктов, разделенных на четыре подшкалы (клан, адхократия, рынок и иерархия), каждая подшкала имеет шесть пунктов, которые касаются восприятия сотрудниками основных элементов ОК, таких как доминирующий тип ОК, лидерство, управление сотрудниками, связующие коммуникации, стратегические акценты и критерии успеха.

Целью настоящего исследования было изучение психометрических свойств адаптированной версии инструмента оценки организационной культуры (OCAI) для учреждений здравоохранения.

В течение 2018 г. нами была предпринята попытка провести оценку ОК в учреждениях здравоохранения Гродненской области с использованием оригинального переводного варианта OCAI. Общее количество респондентов составило 123 человека. Однако ряд организационных, понятийных и интерпретационных недостатков переводного варианта OCAI, связанных со спецификой организации труда в медицине и несколько иной терминологией, усложнили задачу и поставили перед нами проблемные вопросы о корректности полученных результатов и вообще

о конструктивной валидности методики, то есть действительно ли переводной вариант OSAI, примененный в учреждении здравоохранения, направлен на оценку ОК. Оказалось, что некоторые термины анкеты никогда не используются участниками лечебно-диагностического процесса. Было принято решение адаптировать инструмент OSAI для учреждений здравоохранения, а в этом случае психометрические характеристики, такие как надежность и достоверность, должны быть также пересмотрены.

На первом этапе выделены все утверждения, которые при пилотном исследовании вызывали непонимание у респондентов, могли иметь двойное значение и приводили к сложностям в интерпретации смысла задания. По каждому утверждению предложено несколько авторских вариантов с учетом специфики терминологии в здравоохранении. Слово «организация» во всех случаях было изменено на «учреждение здравоохранения», «люди» — на «персонал», «менеджмент» — на «управление».

Во втором блоке «Общий стиль лидерства в организации» четвертое утверждение перефразировано на «Общий стиль лидерства в учреждении здравоохранения является пример координации, четкой организации и планирования». В третьем блоке «Управление кадрами» модифицировано выражение В «Стиль управления в учреждении здравоохранения характеризуется высокой требовательностью, жестким стремлением к выполнению высоких плановых (целевых) показателей и конкурентоспособности». Самым дискуссионным и проблемным у респондентов пилотного исследования было словосочетание «стремление к победе на рынке» (блок «Стратегические цели»), экспертами предложен иной вариант — «стремление быть лучшими».

Из нескольких альтернативных вариантов утверждению «Важнее всего рентабельность, контроль и плавность всех операций» (блок «Стратегические цели») предпочтение и статистическое доказательство были получены для «Важнее всего контроль и стабильность всей деятельности», что в полной мере отражает оценочную линию D оригинальной версии OSAI.

Среди утверждений шестого блока «Критерии успеха» практически полностью было изменено утверждение В «Организация определяет успех на базе обладания уникальной или новейшей продукцией. Это производственный лидер и новатор», в новой версии — «Учреждение здравоохранения определяет успех как обладание уникальными или новейшими технологиями, квалифицированными кадрами, оборудованием, как лидерство и новатор-

ство в здравоохранении», утверждение С «Организация определяет успех на базе победы на рынке и опережении конкурентов. Ключ успеха — конкурентное лидерство на рынке», в модификации — «Учреждение здравоохранения определяет успех как лидерство в оказании медицинских услуг» и утверждение D — «Организация определяет успех на базе рентабельности. Успех определяют надежная поставка, гладкие планы-графики и низкие производственные затраты», в новой версии — «Учреждение здравоохранения определяет успех как стабильность, последовательность выполнения планов, низкокзатратность». Чтобы минимизировать уклон интерпретации определенного слова из исходного термина, была проведена лингвистическая проверка, подтверждающая, что значение оригинального источника правильно передано и интерпретировано в модифицированной анкете.

Наибольшие изменения претерпели компоненты блоков «Стратегические цели» и «Критерии успеха», что обусловлено социальной направленностью деятельности учреждений здравоохранения с ориентацией на качество и доступность медицинской помощи, а не на рыночные ориентиры организаций народного хозяйства. Эквивалентность содержания была установлена путем определения, имеет ли содержание каждого утверждения используемого инструмента одинаковое значение с учетом культуры и медицинской терминологии. Для установления эквивалентности контента были привлечены эксперты, и каждый пункт анкеты был оценен по 3-балльной шкале, когда 3 — одно и то же значение в обеих версиях, 2 — почти одинаковое значение и 1 — разное значение в каждой версии. Далее был проведен корреляционный анализ оценок экспертов с целью доказательства неслучайности и согласованности их мнений.

Все 24 утверждения оказались в приемлемом диапазоне.

Для оценки внутренней согласованности применяли метод Кронбаха, который связан с классической теорией тестов (формула прогнозирования Спирмена — Брауна). Суть статистического значения состоит в том, что достоверность результатов использования теста представляется как отношение разброса истинной оценки и дисперсии общей оценки (ошибки и истинной оценки), статистическая обработка полученных нами результатов доказала приемлемую синхронную надежность. Коэффициент достоверности  $\alpha$  для общей версии OSAI варьировал от 0,79 до 0,92 и от 0,78 до 0,92 для авторской версии при применении двух вариантов на выборке медицинских работников. Считается оптимальным,

чтобы профессиональные тесты имели внутреннюю согласованность не менее 0,70. По результатам корреляционного анализа установлена тесная связь ( $r=0,82$  — оригинальный вариант и  $r=0,84$  — авторский) между рыночной и иерархической (бюрократической) культурой в обеих версиях инструмента.

В перспективе запланировано масштабное изучение ОК учреждений здравоохранения с использованием адаптированного для здравоохранения варианта OCAI, с охватом до 90% сотрудников отдельного учреждения.

Таким образом, понимание и оценка ОК являются одним из теоретических инструментов, необходимых для измерения организационной эффективности. Возможности методики OCAI в оценке конфликтогенных зон и конкурирующих ценностей в ОК учреждения — это основной практический выход применения этой методики. Такая оценка учреждения здравоохранения может быть полезной для определения макро- и микроперспективы (в целом и субъективные) ОК, влияющие на долгосрочные цели на горизонтальном и вертикальном уровнях организационной иерархии учреждения.

Неправильное толкование слова, используемого в оригинальном психологическом инструменте, может привести к некорректным результатам, а методологическая ошибка негативно скажется на результатах анализа данных, в связи с чем после проведения пилотного исследования на основании замечаний респондентов и предложений экспертов три из четырех пунктов блоков «Стратегические цели» и «Критерии успеха» были изменены для лучшего отражения специфики работы в здравоохранении, а затем включены в последующий статистический анализ с доказательством возможности такой замены.

Модифицированный вариант OCAI обладает достаточной валидностью и надежностью для использования в оценке ОК учреждений здравоохранения.

*Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор с БРФФИ № Г19-061 от 02.05.2019).*

#### Контактная информация:

Бойко Светлана Леонидовна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой психологии и педагогики.

Гродненский государственный медицинский университет.

Ул. М. Горького, 80, 230009, г. Гродно.

Сл. тел. +375 15 244-68-31.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. Л. Б., М. Ю. С.

Сбор и обработка материала: С. Л. Б., М. Ю. С.

Статистическая обработка данных: С. Л. Б., М. Ю. С.

Написание текста: С. Л. Б., М. Ю. С.

Редактирование: С. Л. Б., М. Ю. С.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сачек М. М., Кожанова И. М. Развитие системы оценки медицинских технологий в Республике Беларусь. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2015; 2: 53—6. [Sachek M. M., Kozhanova I. M. Development of system for assessing medical technologies in the Republic of Belarus. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2015; 2: 53—6. (in Russian)]

2. Rajasekar N., Padma R. N. Organizational culture and its impact on organizational learning – a study on insurance companies. Intl J. Res. Commerce Manag. 2011; 2/8: 42—8.

3. Ардашкин И. Б., Карпова А. Ю. Организационная культура и управление изменениями в фокусе измерений. Вестник Томского государственного университета. 2014; 4(28): С. 123—36. [Ardashkin I. B., Karpova A. Yu. Organizational culture and changes management focused on measurements. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014; 4(28): 123—36. (in Russian)]

4. Камерон К., Куинн Р. Диагностика и изменение организационной культуры. СПб.: Питер. 2001: 320 с. [Cameron K., Quinn R. Diagnosis and Changing Organizational Culture. SPb: Piter. 2001. (in Russian)]

5. Андрищенко О. В. Методологические и методические аспекты использования OCAI как инструмента диагностики и изменения организационной культуры. Основы экономики, управления и права. 2014; 3 (15): 62—8. [Andryushhenko O. V. Methodological and methodic aspects of applying OCAI as an instrument for diagnosing and changing organizational culture. Osnovy ekonomiki, upravleniya i prava. 2014; 3(15): 62—8. (in Russian)]

6. Часнойть Р. А., Снежикский В. А., Сурмач М. Ю. Здравоохранение Республики Беларусь: проблемы, перспективы, роль медицинского образования и белорусского профессионального союза работников здравоохранения. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2017; 2: 3—15. [Chasnoyt R. A., Snezhitskiy V. A., Surmach M. Yu. Healthcare in the Republic of Belarus: problems, perspectives, role of medical education and Belarus professional union of medical workers. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2017; 2: 3—15. (in Russian)]

7. Щавелева М. В., Глинская Т. Н., Вальчук Э. А. Опыт использования SWOT-анализа в подготовке управленческих кадров для здравоохранения. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2017; 4: 51—8. [Shchaveleva M. V., Glinskaya T. N., Valchuk E. A. Experience of using SWOT-analysis in training managers for healthcare. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2017; 4: 51—8. (in Russian)]

8. Kim J., Egan T., Tolson Kim H. Examining the dimensions of the Learning Organization Questionnaire: A review and critique of research utilizing the DLOQ. Hum. Res. Devel. Rev. 2015; 14/1.

9. Suderman J. Using the organizational cultural assessment (OCAI) as a tool for new team development. J. Pract. Consult. 2012; 4(1): 52—8.

Поступила 20.06.2019.

Принята к печати 25.10.2019.

Е. С. ПАШИНСКАЯ, С. М. СЕМЕНОВ

## СПОСОБ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ *TOXOPLASMA GONDII* В УСЛОВИЯХ ЛАБОРАТОРИИ

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

**Цель исследования.** Разработать способ культивирования *Toxoplasma gondii* *in vitro* в условиях лаборатории.

**Материал и методы.** Способ культивирования разрабатывался с использованием первичной клеточной культуры, полученной из селезенки беспородных мышей, и инвазионной культуры *Toxoplasma gondii*. Для этого готовили суспензию живых клеток селезенки мышей, затем путем инкубации суспензии клеток первичной культуры селезенки и инвазионной культуры *Toxoplasma gondii* получали монослой клеток первичной культуры селезенки, содержащей тахизоиты *Toxoplasma gondii*. После инкубации монослоя клеток селезенки с токсоплазмой его отделяли, отмывали и подсчитывали в нем количество тахизоитов *Toxoplasma gondii*. Полученную культуру *Toxoplasma gondii* *in vitro* использовали для постановки экспериментов биологического и медицинского профиля, направленных на изучение молекулярно-генетических аспектов острого, хронического и врожденного токсоплазмоза, разработку схем терапии с учетом нанотехнологий.

**Результаты.** В результате культивации инвазионной культуры *Toxoplasma gondii* с использованием первичной клеточной культуры, полученной из селезенки беспородных мышей, возможно получение нужного объема паразитарной культуры в условиях лаборатории для проведения исследований различной направленности.

**Заключение.** Применение способа культивации инвазионной культуры *Toxoplasma gondii* *in vitro* в условиях лаборатории позволит иметь постоянный доступ к паразитарному материалу для его экспериментального использования.

**Ключевые слова:** инвазионная культура, монослой, селезенка, мышь, *Toxoplasma gondii*, *in vitro*.

**Objective.** To develop a method of cultivation of *Toxoplasma gondii* *in vitro* in a laboratory.

**Materials and methods.** The method of cultivation was developed using the primary cell culture derived from the spleen of mongrel mice and the *Toxoplasma gondii* invasive culture. A suspension of living cells of the mice spleen was prepared followed by incubating the suspension of cells of the primary culture of the spleen and *Toxoplasma gondii* invasive culture. A monolayer of cells of the primary culture of the spleen containing *Toxoplasma gondii* tachyzoites was obtained. After the monolayer of spleen cells incubation with *Toxoplasma*, it was separated, washed, and the number of the *Toxoplasma gondii* tachyzoites was counted. The *Toxoplasma gondii* culture *in vitro* was used for biological and medical experiments aimed at studying the molecular genetic aspects in the modeling of acute, chronic, and congenital toxoplasmosis, developing therapy regimens taking into account nanotechnologies.

**Results.** In the result of cultivating the *Toxoplasma gondii* invasive culture using the primary cell culture obtained from the spleen of mongrel mice it is possible to obtain the parasitic culture desired amount in the laboratory for studies of different directions.

**Conclusion.** Appliance of the method cultivation of the *Toxoplasma gondii* invasive culture cultivation *in vitro* in the laboratory will allow constant access to the parasitic material for its experimental use.

**Key words:** invasive culture, monolayer, spleen, mouse, *Toxoplasma gondii*, *in vitro*.

HEALTHCARE. 2020; 3:19—22.

METHOD FOR CULTIVATING *TOXOPLASMA GONDII* IN LABORATORY

E. S. Pashinskaya, S. M. Semenov

Токсоплазмоз относится к паразитарным (инфекционным) заболеваниям, которыми болеют как люди, так и животные. Эта протозойная инфекция чаще всего имеет затяжное течение и может сопровождаться поражением нервной, лимфатической, зрительной, мышечной систем, а также миокарда, печени, селезенки [1, 2].

Известно, что токсоплазмоз является СПИД-индикаторным заболеванием, и занимает 2—4-е место по частоте причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных. Кроме того, серьезной проблемой токсоплазмоз может стать для

лиц с врожденным или приобретенным нарушением иммунитета (герпес, цитомегаловирусная инфекция, мононуклеоз, трансплантация органов) [3, 4].

Для разработки инновационных методов, способов, подходов к лечению токсоплазмоза, исследования взаимоотношений паразит — хозяин на молекулярно-генетическом уровне ученым необходимо иметь постоянный доступ к культуре паразита. К сожалению, это не всегда возможно. В большинстве своем цисты токсоплазм можно найти в фекалиях семейства кошачьих методом флотации. Однако паразитарный

материал может быть поврежденным, нежизнеспособным за счет влияния условий окружающей среды.

После нахождения инвазионного материала в окружающей среде ученые чаще всего предпочитают сохранять его с применением методики перевивки *in vivo* мышевидным грызунам. Такой подход является верным, но ведет к уничтожению лабораторных животных в больших количествах. Всемирные научные организации стараются максимально придерживаться Концепции 3R, которая впервые была предложена У. Расселом и Р. Берчем в трактате под названием «Принципы гуманной методики эксперимента», опубликованном в 1959 г. Данный трактат призывает к сокращению, усовершенствованию подходов и замене лабораторных животных и включает следующие пункты:

- *replace* — замещение высших животных в биотестировании на беспозвоночных животных или клеточные и молекулярно-биологические тесты;
- *reduce* — уменьшение числа животных в опытах за счет использования линейных животных и лучшей статистической обработки материала;
- *refine* — улучшение условий работы с животными, применение качественных условий содержания и забора биоматериала.

Наряду с вышеуказанными пунктами, авторы предложили новую терминологию альтернативного моделирования, направленную в первую очередь на частичное замещение животных моделей с частичным исключением экспериментальных животных и разработкой дополнительных альтернативных методик. В своем трактате ученые рекомендуют батарею тестов, которая характеризуется несколькими серийными методами, выполняющимися в одно и то же время или тесно связанными друг с другом. Такой подход чаще всего используется при проведении многофакторного эксперимента. Считается возможным также применение стратегии последовательных тестов, при которой каждый проведенный тест основывается на достоверных результатах предыдущих исследований.

Несмотря на вышеизложенное, понятно, что полностью отказаться от моделирования тех или иных экспериментов на животных невозможно. Однако стоит попытаться уменьшить их количество без ухудшения качества проводимых исследований.

Цель — разработать способ культивирования *Toxoplasma gondii in vitro* в условиях лаборатории.

### Материал и методы

Исследование выполняли с использованием тканей селезенки беспородных мышей и инвазионной культуры *Toxoplasma gondii*, заранее полученной из кошачьих фекалий путем флотации.

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директивой Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes), рекомендациями FELASA Working Group Report (1994—1996), Хельсинской декларации (2008), ТКП 125-2008, методическими указаниями «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе УО «Витебский государственный медицинский университет»» и мерами по реализации требований биомедицинской этики.

*Первый этап* воспроизведения способа культивирования *Toxoplasma gondii* включал подготовку оборудования, реактивов и применение защитных средств. Перед работой надевали защитную одежду, маску, очки и перчатки. Включали инкубатор лабораторный, водяную баню и вводили значение уровня нагрева 37 °С.

Раствор Хенкса, среду питательную MEM, RPMI-1640, телячью сыворотку ставили в водяную баню (37 °С). Затем готовили 0,25% раствор трипсина, который также помещали в водяную баню.

На *втором этапе* проводили непосредственную работу с паразитарным материалом (спорозоиты или тахизоиты токсоплазм).

Инвазионную культуру токсоплазм, полученную заранее из кошачьих фекалий, изучали под микроскопом. Для этого в ламинарном боксе проводили следующие манипуляции: открывали пробирку с культурой токсоплазм, после чего

дозатором со стерильным наконечником забирали 10 мкл готовой суспензии, содержащей паразита, и наносили на стерильное предметное стекло. Далее проводили окрашивание по Романовскому путем добавления раствора Гимза. Через 5—10 мин препарат анализировали под увеличением объектива 600. Затем рассчитывали количество паразитов в имеющейся культуре для последующей культивации (рекомендуемое количество в 1 мл паразитарной суспензии —  $1 \cdot 10^6$ ).

На *третьем этапе* приготавливали первичную клеточную культуру из селезенки мыши. Для этого беспородную мышь умерщвляли под действием эфирного наркоза. Далее поверхность тела мыши тщательно обрабатывали дезсредством и фиксировали с помощью препааровальных игл. С помощью пинцета и хирургических ножниц освобождали брюшину от шерстного покрова. Обнажившуюся брюшину дезинфицировали с помощью ватного тампона, смоченного в дезсредстве. Брюшину вскрывали скальпелем и отводили в стороны. Стараясь не задеть петли кишечника, находили селезенку. Связки, удерживающие селезенку, отрезали, орган извлекали и помещали в стерильную чашку Петри. Далее селезенку измельчали ножницами на кусочки размером около 1 мм<sup>3</sup> и переносили в пробирку. Отмывание измельченной ткани средой Хенкса от кровяных элементов проводили трехкратным центрифугированием при скорости 1500 об/мин. Каждый раз верхний слой жидкости удаляли, оставляя 2 мл осадка.

Затем после окраски живых клеток трипановым синим проводили их подсчет с помощью камеры Горяева [5]. По нашим наблюдениям, оптимальной концентрацией живых клеток селезенки для дальнейшей культивации является 400 000 клеток в 1 мл.

Далее готовили раствор питательной среды, состоящий из среды MEM (50% от общего объема готовой клеточной культуры селезенки мыши), бычьей сыворотки (15% от объема), гентамицина сульфата (50 мкг/мл) и флуконазола (20 мкг/мл). Полученный раствор добавляли к первичной клеточной культуре селезенки мыши.

На *четвертом этапе* выполняли непосредственно процесс культивации токсоплазмы на первичной культуре клеток селезенки. Для этого взвесь клеток первичной культуры селезен-

ки в объеме 5 мл помещали в культуральные флаконы с поверхностью Cell+. Затем во флаконы добавляли 3 мл суспензии, содержащей паразита, и помещали в термостат. Через 1 сут проводили смену питательной среды стандартным способом.

*Пятым этапом* является процесс снятия клеточной культуры селезенки, содержащей паразита, с культуральных флаконов. Для этого аккуратно убирали верхний слой среды, стараясь не задеть монослой клеток селезенки мыши, содержащий токсоплазму. Затем во флакон с клеточным монослоем вносили 2 мл 0,25% трипсина (37 °C). Затем флакон помещали в инкубатор на несколько минут при 37 °C, после чего встряхивали для отделения клеток от поверхности. Образовавшуюся суспензию клеток селезенки, содержащую паразита, помещали в стерильные пробирки и отмывали средой RPMI-1640 1 раз посредством центрифугирования при 1500 об/мин. После отмывки верхнюю часть надосадочной жидкости удаляли, оставляя осадок, в котором проводили подсчет токсоплазм. Полученную культуру использовали для проведения исследований.

Необходимо подчеркнуть, что для данного способа культивирования *Toxoplasma gondii* необходимо тщательно соблюдать правила антисептики и работы с простейшими первой группы риска, температурный режим, иметь достаточный объем первичной клеточной и паразитарной культуры, качественные реактивы и стерильные условия.

Рекомендовано после 2 пассажей в культуральном флаконе *in vitro* размножившуюся форму паразита хотя бы однократно перевести *in vivo* лабораторным мышевидным грызунам для поддержания естественных условий паразитирования одноклеточного и исключения адаптации штамма.

Таким образом, предложенный способ культивирования *Toxoplasma gondii in vitro* в лабораторных условиях является новым и позволяет упростить постановку экспериментов биологического и медицинского профиля, направленных на изучение молекулярно-генетических аспектов при моделировании острого, хронического и врожденного токсоплазмоза, разработку схем терапии с учетом нанотехнологий, а также сократить численность лабораторных животных, что является экономически выгодным и гуманным.

**Контактная информация:**

Пашинская Екатерина Сергеевна — к. б. н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

пр. Фрунзе, 27, 21009, г. Витебск.

e-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Е. С. П.

Сбор и обработка материала: Е. С. П.

Статистическая обработка данных: Е. С. П.

Написание текста: Е. С. П., В. М. С.

Редактирование: Е. С. П., В. М. С.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Пашанина Т. П., Напалкова Г. М., Корсакова И. И. и др. Распространение токсоплазмоза и методы его лабораторной диагностики. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2005; 1: 51—4. [Pashanina T. P., Napalkova G. M., Korsakova I. I. i dr. The spread of toxoplasmosis and methods for its laboratory diagnosis. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2005; 1: 51—4. (in Russian)]

2. Сарсекеева Н. Е. ВИЧ-инфекция и токсоплазмоз. *Fundamental research*. 2014; 10: 1976—8. [Sarsekeeva N. E. HIV infection and toxoplasmosis. *Fundamental research*. 2014; 10: 1976—8. (in Russian)]

3. Грачева Л. И., Гончаров Д. Б. Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза. *Методические рекомендации*. 1996; 16. [Gracheva L. I., Goncharov D. B. *Epidemiology, clinic, diagnosis and treatment of toxoplasmosis. Methodicheskie rekomendatsii*. 1996; 16. (in Russian)]

4. Васильев В. В., Тимченко В. Н., Васильева И. С. Современная диагностика токсоплазмоза у детей. *Детские инфекции*. 2004; 1: 63—6. [Vasiliev V. V., Timchenko V. N., Vasilieva I. S. *Modern diagnosis of toxoplasmosis in children. Detskie infektsii*. 2004; 1: 63—6. (in Russian)]

5. Черкасова Е. И., Брилкина А. А. Работа с культурами клеток: учебно-метод. пособие. 2015; 37—42. [Cherkasova E. I., Brilkina A. A. *Work with cell cultures: Educational Guide*. 2015; 37—42. (in Russian)]

Поступила 22.07.2019.

Принята к печати 27.12.2019.

**Читайте в следующих номерах:****Фундаментальная наука — клинической медицине**

- ✓ *Потапнев М. П.* Как работает иммунная система? Механизмы врожденного иммунитета

**Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология**

- ✓ *Бойко С. Л. и соавт.* Концепция имиджа в здравоохранении
- ✓ *Гаврилова И. А. и соавт.* Антимикробная резистентность *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей и беременных женщин

**Лекции и обзоры**

- ✓ *Абаев Ю. К.* Хороший доктор. Часть 8. Слово врача
- ✓ *Байко С. В.* Прогностические факторы выживаемости почечного трансплантата у детей

**Обмен опытом**

- ✓ *Жук Е. Г. и соавт.* Оценка метастатического поражения лимфатических узлов при раке шейки матки по данным магнитно-резонансной томографии

**Круглый стол**

- ✓ Качество медицинской помощи: слогаемые успеха

В. Д. ПИЛИПЕНКО, А. В. ЧЕТИН

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА НЕДОСТАТКОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Государственный комитет судебных экспертиз Республики Беларусь, Минск, Беларусь

*Рассмотрен современный этап развития медицины (в том числе отечественной), характеризующийся широким использованием разнообразной сложной диагностической и лечебной техники и узкой специализацией врачебной профессии. Показана недооценка современным врачом классических методов исследования, важность установления полноценного межличностного контакта врача с пациентом и обоснованного использования клинических методов обследования. Дана экспертная оценка недостатков оказания медицинской помощи и ведения медицинской документации в организациях здравоохранения. Отмечены причины возникновения указанных недостатков, приведены их примеры и обоснована необходимость их устранения.*

**Ключевые слова:** медицина, врач, врачевание, судебная экспертиза, медицинская техника, техницизм, врачебное мышление, недостатки медицинской помощи.

*The authors evaluated the modern stage of medicine (including the national medicine) development characterized by using various complicated diagnostic and medical techniques and narrow medical specializations. A nowadays doctor is shown to underestimate the research classic methods, the importance of establishing an interpersonal contact with the patient and of using clinical methods for his/her examination. The disadvantages appearing while rendering medical care and keeping medical records at public health establishments of the Republic of Belarus are evaluated. Causes of those disadvantages are named, their examples and the necessity of their elimination are substantiated.*

**Key words:** medicine, physician, doctoring, forensic medical examination, medical equipment, technicism, medical thinking, disadvantages of medical care.

HEALTHCARE. 2020; 3: 23—28.

FORENSIC MEDICAL EXAMINATION OF PROVIDING MEDICAL CARE

V. D. Pilipenko, A. V. Chetin

Хорошо собранный анамнез — это половина диагноза.

В. И. Глинчиков

Конец XX и начало XXI в. ознаменованы бурным развитием науки и техники, в том числе в мировой медицине и отечественном здравоохранении. Открылись новые возможности и перспективы в диагностике и лечении пациентов с самыми тяжелыми заболеваниями. Интенсивное развитие получили фундаментальные исследования в области молекулярных и клеточных основ патогенеза многих заболеваний. Использование достижений геномики, протеомики, метабомики, биоинформатики значительно расширило представление о патологических процессах, происходящих на уровне биоструктур, новых направлениях для медикаментозной коррекции и возможностях создания эффективных лекарственных средств [1—5].

Организаторы здравоохранения Республики Беларусь ставят целью уже в ближайшие годы решить проблему индивидуального подхода к пациенту (персонализированная медицина) и назначить каждому заболевшему «нужное именно ему лекарство в правильных дозах» [1, 6, 7];

внедрить электронное здравоохранение как средство, «обеспечивающее представление нужной информации о состоянии здоровья нужному человеку, в нужном месте и в нужное время» с целью оптимизации качества и эффективности медицинских услуг, исследований, медицинского образования и знаний [8, 9]; повсеместно обеспечить использование телемедицины — установление профессионального контакта между врачами и научными работниками на расстоянии с целью активного переноса (трансляции) данных современных научных исследований в практическое здравоохранение и проведения консультирования (консилиумов) пациентов врачами различного уровня организаций здравоохранения на расстоянии [6]; направлять больше ресурсов на профилактику болезней и медицинское просвещение населения с учетом интегральных медицинских, экономических и социальных эффектов [9].

Уже в настоящее время медицинские учреждения укомплектованы и доукомплектовываются

суперсовременным диагностическим и лечебным оборудованием и медицинской техникой, информационными компьютерными технологиями, позволяющими быстро и точно проводить инструментальное и лабораторное обследование пациентов.

Располагая мощным арсеналом методов технического сбора, анализа и обобщения информации, позволяющим принимать строго обоснованные научные решения в диагностике и назначении лечения пациентам, медицина все больше отходит от классической (эмпирической), базирующейся, как правило, на субъективных умозаключениях врача, сделанных на основании тщательно собранных данных о жалобах пациента, анамнезе его заболевания и жизни, непосредственного физикального осмотра пациента врачом и переходит к доказательной медицине, основанной на доказательствах, полученных с помощью инструментальных и лабораторных исследований [10].

Однако современные научно-технические достижения и внедрение новой медицинской техники и технологий в обследование и лечение пациентов способствуют не только прогрессу медицины и врачевания, но и появлению серьезных проблем. Укоренившиеся еще со времен Гиппократов тесные взаимоотношения, своеобразное духовное единство между врачом и пациентом, столь необходимые для выздоровления, постепенно теряются. Все больше врачей теперь ставят диагноз только на основании данных инструментальных и лабораторных исследований. Традиционный анализ жалоб, анамнеза, врачебный осмотр пациента отходят на второй план или вовсе не проводятся. Техницизм, вытесняя клиницизм, превращает врача в придаток к медицинской технике, в посредника между пациентом и инструментально-лабораторными показателями, переводит от служения медицине к обслуживанию [1, 11—13].

Опасность этой тенденции наблюдается во всем мире и не обходит стороной белорусское здравоохранение. Примером тому служат многочисленные данные судебно-медицинской экспертизы качества оказания медицинской помощи пациентам в организациях здравоохранения республики с выявлением медицинских недостатков и нарушений.

Следует отметить, что параллельно с отечественным здравоохранением в настоящее

время не меньшими темпами развивается во всех направлениях судебная экспертиза страны, объединенная в Государственный комитет судебных экспертиз Республики Беларусь (далее — Комитет). Сегодня научная и техническая обеспеченность Комитета позволяет качественно и своевременно проводить все виды экспертиз, обеспечить методологию судебно-экспертных исследований, систематизировать действующие и разработать новые методики экспертиз и экспертных исследований, выполнить их апробацию и тестирование на гарантированное применение [14]. Ежемесячно на всех уровнях Комитета проводится огромное количество экспертиз и исследований — в среднем 29 000—30 000. Наибольший удельный вес в структуре экспертиз и исследований составляют медицинские (52,1%) [15]. При этом более половины этих экспертиз и исследований выполняются в отношении живых лиц и трупов пациентов, получавших медицинскую помощь в организациях здравоохранения республики. Выявляются различного рода недостатки и нарушения, среди которых ежегодно растет число связанных с внедрением высокотехнологичных средств диагностики и лечения пациентов в организациях здравоохранения. Это свидетельствует не только о том, что университетская и академическая подготовка молодых врачей часто отстает не только от стремительного развития и внедрения сложных высокотехнологичных средств диагностики и лечения, но и от все более укореняющегося мнения у медицинских работников, что эти высокотехнологичные средства и методы вполне могут заменить методы классической медицины и в целом клиническое обследование пациента. У отдельных «продвинутых» врачей уже сегодня бытует мнение, что глубокий анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни пациента, его физикальный осмотр, как и ежедневные обходы пациентов в больничных палатах — пустая трата времени, все это с успехом заменяют данные исследований с помощью современной медицинской техники. Но, по глубокому убеждению государственных медицинских судебных экспертов, ежегодный рост числа недостатков в качестве оказания медицинской помощи, связанных с внедрением высокотехнологичных средств диагностики, как раз свидетельствует о том, что, несмотря на новое содержание и укомплектование медицины, ее гуманная

основа должна быть главной в профессиональной деятельности медицинского работника, а техника не должна отчуждать медицинского работника от пациента и полностью заменять его клиническое мышление, опыт и навыки. Об этом свидетельствуют факты, полученные при выполнении судебно-медицинских экспертиз в Комитете. Ниже приведены некоторые из них.

1. Пациент К., 1972 года рождения, 08.03.2018 в 01:03 вызвал бригаду скорой и неотложной медицинской помощи (СНМП) по поводу общей слабости, головокружения, тошноты. При осмотре пациента на дому фельдшером СНМП из-за алкогольного опьянения пациента жалобы и анамнез выяснены недостаточно, аускультация и перкуссия легких не проведены (но в карту вызова СНМП внесено: «дыхание свободное, хрипов нет»). Измерены температура тела, АД, снята ЭКГ. Установлен диагноз: «Хронический алкоголизм. Запойное пьянство. Синдром отмены». Оказана медицинская помощь на месте: в/мышечно 5 мл 20% сернокислой магнезии и 2 мл р-ра сибозона, в/венно 10 мл р-ра унитиола, 20 мл 40% р-ра глюкозы, 5 мл р-ра аскорбиновой кислоты. Пациент «с улучшением» оставлен на месте. В 17:58 08.03.2018 родственники К. повторно вызвали бригаду СНМП, которая, прибыв на место в 18:06, констатировала его биологическую смерть. Судебно-медицинский диагноз: «Двусторонняя сливно-очаговая плевропневмония. Острая легочно-сердечная недостаточность. Отек легких и головного мозга (подтверждено судебно-гистологической экспертизой). При судебно-химической экспертизе в крови и моче трупа этиловый спирт не обнаружен. Недостатки медицинской помощи: неполноценный сбор анамнеза, неполное физикальное обследование, недооценка степени тяжести пациента, непринятие мер к госпитализации.

2. Ребенок П., 2008 года рождения, 01.08.2018 в 00:15 поступил с мамой в приемное отделение центральной районной больницы с жалобами на боли в животе, тошноту. При поступлении осмотрен врачом-педиатром и с диагнозом «Острый аппендицит?» направлен в хирургическое отделение, где дежурный хирург недостаточно выяснил жалобы, анамнез заболевания, не в полном объеме выполнил физикальное обследование (осмотр, пальпация, аускультация живота, перитонеальные

симптомы), назначил обзорную рентгенографию органов брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости (выполнены только через 2 сут, но патологии не обнаружено) и исключил острую хирургическую патологию. Далее ребенка осматривал повторно лечащий врач-хирург, заведующий хирургическим отделением, дважды консультировал по телефону врач-хирург областной больницы и только через 3 сут его направили в детскую областную клиническую больницу с диагнозом «Острый аппендицит?». В детской областной клинической больнице выполнили операцию по поводу «Острого гангренозного перфоративного аппендицита в инфильтрате. Периаппендикулярного абсцесса. Разлитого гнойно-фибринозного перитонита. Тифлита. Оментита». Потребовалось длительное послеоперационное лечение. Недостатки медицинской помощи: недостаточное клиническое обследование пациента в центральной районной больнице, недооценка степени тяжести, переоценка консультаций областного специалиста по телефону.

3. Пациент Ш., 1952 года рождения, наблюдался в городской поликлинике по поводу люмбоишалгии, подагрического полиартрита, артериальной гипертензии, хронического пиелонефрита, гиперхолестеринемии. 16.11.2018 осмотрен в поликлинике врачом-терапевтом. Жалобы на слабость, головную боль, головокружение, со слов — ухудшение в течение 3 дней после потери сознания. С диагнозом «Транзиторная ишемическая атака?» направлен на госпитализацию в неврологическое отделение городской больницы в сопровождении фельдшера бригады СНМП. В приемном отделении больницы 16.11.2018 в 17:00 осмотрен дежурным врачом-хирургом и с диагнозом: «МКБ. Купированная колика справа. Рак кишечника? Анемия средней степени тяжести» госпитализирован в урологическое отделение. Назначено обследование: ОАК, ОАМ, БАК, группа крови и Rh-фактор, ФГДС, ЭКГ, рентгенограмма органов грудной клетки, УЗИ органов мочевой системы, УЗИ органов брюшной полости, консультации невролога и терапевта. 16.11.2018 осмотрен врачом-неврологом: неврологической патологии не выявлено, рекомендована повторная консультация терапевта. Далее пациенту выполнены все назначенные инструментальные и лабораторные исследования: патологии в легких, желудке, мочевыводящих органах

(за исключением кисты левой почки и умеренно выраженной ДГПЖ) не обнаружено. Однако состояние пациента продолжало ухудшаться (повышенная температура тела, одышка, кашель, умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево в общем анализе крови). 22.11.2018 врачами-урологами назначены по *cito* повторная рентгенография органов грудной клетки, на которой выявлено гомогенное затемнение без четких контуров в нижних долях обеих легких, и консультация врача-пульмонолога, который диагностировал гипостатическую двустороннюю нижнедолевую пневмонию, тяжелое течение, ДН II, анемию, артериальную гипертензию и рекомендовал перевод в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР). Однако, несмотря на проводимое лечение и реанимационные мероприятия в ОАиР, 22.11.2018 в 22:45 констатирована биологическая смерть. Заключительный клинический диагноз: «Основной: внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. Осложнения: ДН II-III. Полиорганная недостаточность. Анемия средней степени тяжести. Сопутствующие заболевания: уретеропиелозктазия справа. ДГПЖ. Подагрический полиартрит вне обострения. Артериальная гипертензия II стадия, риск 4». Патологоанатомический диагноз: «Основной: (J18.1). Правосторонняя нижне- и среднедолевая, левосторонняя тотальная крупозная пневмония в стадии серого опеченения (бактериологический посев № 28262 — *Klebsiella pneumoniae*, массивный рост). Осложнения: двусторонний серозно-фибринозный плеврит. Отек легких. Отек головного мозга. Дистрофия и расстройство кровообращения во внутренних органах. Сопутствующие заболевания: ИБС: диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Атеросклероз аорты (IV стадия, IV степени). Артериальная гипертензия. Подагра. Хронический интерстициальный нефрит, нефролитиаз. Анемия легкой степени тяжести (Hb 92 г/л). Совпадение диагнозов. Недостатки медицинской помощи: недостаточно выяснены и проанализированы жалобы и анамнез заболевания, нечетко проведен физикальный осмотр (аускультация, перкуссия) у пациента в урологическом отделении, несвоевременно выполнена консультация терапевта (пульмонолога), переоценены данные инструментальных исследований.

4. Пациент В., 1977 года рождения, 19.12.2018 в 04:56 осмотрен на дому врачом

и фельдшером бригады СМП, измерены температура тела, АД, сатурация кислорода, снята ЭКГ — все показатели в пределах нормы. Однако жалобы и анамнез заболевания выяснены недостаточно (пациент скрыл, что накануне жена ударила его ножом в спину), физикальный осмотр проведен не полностью (не осмотрена задняя стенка грудной клетки, где имелось ранение, заклеенное повязкой с лейкопластырем). С диагнозом: «Острый аппендицит?» пациент в 05:36 доставлен в приемное отделение Городской клинической больницы скорой медицинской помощи. В 05:40 осмотрен врачом приемного отделения, выполнены ОАК, ОАМ, ЭКГ и пациент с диагнозом: «Острый аппендицит?» госпитализирован в хирургическое отделение. В отделении повторно осматривался дежурным и лечащим врачами-хирургами, заведующим хирургическим отделением, врачом-урологом, врачом-психиатром; назначены и выполнены повторно ОАК (снижение количества эритроцитов и гемоглобина), ОАМ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, обзорная и экскреторная урография, исключен диагноз острого аппендицита. Однако состояние продолжало ухудшаться и 19.12.2018 в 15:55 он переведен в отделение хирургической реанимации, где наступила клиническая смерть и, несмотря на выполненные в полном объеме реанимационные мероприятия, констатирована биологическая смерть. Заключительный клинический диагноз: «Основной: алкогольная энцефалопатия с генерализованными судорожными припадками. ЗЧМТ неуточненная. Фоновое заболевание: хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: хронический алкогольный панкреатит, обострение; хронический алкогольный гепатит выраженной клинико-лабораторной активности, алкогольная кардиомиопатия, нефропатия, гастропатия. Факт употребления алкоголя: лабораторно подтверждено 0,17‰ в крови. Осложнения: отек и дислокация головного мозга. СПОН. ТЭЛА высокой клинической вероятности. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II стадия, риск 3. Состояние после перенесенного туберкулеза легких в 2015 г. МКБ. Хронический пиелонефрит». Судебно-медицинский диагноз: «Основной: колото-резаное ранение грудной клетки сзади, проникающее в левую

плевральную полость, с повреждением мягких тканей 6-го межреберья и 6-го ребра слева (S21.2). Осложнения: левосторонний пневмоторакс. Левосторонний гемоторакс с обильной кровопотерей. Смещение органов средостения вправо. Фибринозный плеврит. Легочно-сердечная недостаточность. Отек легких и головного мозга (S21.2). Сопутствующие заболевания: ссадины головы. Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого (с 2015 г. по медицинским документам). Недостатки медицинской помощи: недостаточно выяснены жалобы и анамнез заболевания (травмы), не в полном объеме выполнен физикальный осмотр (не осмотрена грудная клетка сзади, где имелось ножевое ранение, заклеенное повязкой с лейкопластырем), не уточнена причина развития левостороннего пневмогидроторакса и снижения гемоглобина в крови.

5. Несовершеннолетний С., 2004 года рождения, отдыхая у бабушки, почувствовал боли внизу живота и мошонке слева. Бабушка 13.01.2019 в 02:00 вызвала бригаду СНМП, объясняя повод к вызову: рвота, болит живот. В 02:25 осмотрен на дому врачом и фельдшером педиатрической бригады СНМП. Из кратко собранных жалоб и анамнеза пациента и его бабушки установлено только, что умеренно болит живот в нижней части слева и в эпигастрии (мальчик стеснялся говорить бабушке и врачу о проблеме в мошонке). Осмотрены зев, грудная клетка, живот (не спуская брюк), измерены температура, пульс, АД, проведена аускультация легких и пальпация органов брюшной полости, проверена неврологическая симптоматика. Установлен диагноз: «Функциональное расстройство кишечника (K59.9)». Оказана медицинская помощь на месте: р-р дротаверина 2 мл в/мышечно. Пациент оставлен на месте. Рекомендовано: при продолжающемся болевом синдроме вызвать повторно бригаду СНМП, соблюдать режим питания. Несмотря на продолжающиеся боли в нижней части живота и мошонке, появившееся уплотнение в области левого яичка, пациент С. и его родные (бабушка, мама) к врачу-хирургу поликлиники обратились только 16.01.2019 в 10:40. Установлен диагноз: «Перекрут левого яичка» и пациент направлен в урологическое отделение городской больницы, где 16.01.2019 выполнена операция: «Ревизия мошонки слева, орхизэктомия слева» по поводу интравагинально-

го перекрута левого яичка с его некрозом (подтверждено морфологически). Недостатки медицинской помощи: врачом СНМП неполно собраны и недостаточно проанализированы жалобы и анамнез заболевания, не осмотрены наружные половые органы несовершеннолетнего (в карте вызова СНМП вообще отсутствует пункт, регламентирующий осмотр половых органов).

При проведении комиссионных судебно-медицинских экспертиз качества оказания медицинской помощи в организациях здравоохранения по постановлениям правоохранительных органов и судов отмечаются многочисленные недостатки ведения медицинских карт стационарных пациентов с использованием компьютерной техники и специальных программ. В 20—30% медицинских карт врачебные дневники заполнены на компьютере формально и шаблонно (меняются только цифры пульса, АД и то не всегда), подписи врачей не расшифрованы, осмотры пациентов заведующим отделением и консультантами часто ими не подписаны. Оформление врачебных консилиумов и консультаций вышестоящих специалистов здравоохранения не всегда соответствует их целевому назначению. В листах врачебных назначений не указываются дозы лекарственных средств, кратность и длительность их применения. В отдельных случаях в медицинскую карту не вносится информированное согласие пациента с его подписью на сложное медицинское вмешательство, не оформляется в установленном порядке отказ пациента от лечения в стационаре.

Таким образом, анализ и судебно-экспертная оценка оказания медицинской помощи пациентам в организациях здравоохранения Республики Беларусь на современном этапе свидетельствует о том, что при переходе к новой прогрессивной доказательной медицине, основанной на геномных и клеточных технологиях, терапевтическом мониторинге, раннем таргетном фармакотерапевтическом и хирургическом вмешательстве и новых информационно-компьютерных технологиях, не следует забывать основные принципы классической медицины, главный из которых: «Лечить не болезнь, а больного». Тогда и у пациентов, и у правоохранительных органов, и судов будет меньше претензий к медицинским работникам и организаторам здравоохранения.

**Контактная информация:**

Пилипенко Владимир Дмитриевич — к. м. н.,  
государственный медицинский судебный эксперт.  
Государственный комитет судебных экспертиз  
Республики Беларусь.

3-й Короткий переулок, 5, 220015, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 308-69-15.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: В. Д. П., А. В. Ч.

Сбор и обработка материала: В. Д. П., А. В. Ч.

Написание текста: В. Д. П., А. В. Ч.

Редактирование: В. Д. П., А. В. Ч.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Абаев Ю. К. Прогресс медицины и кризис врачевания. *Здравоохранение*. 2016; 11: 23—9. [Abayev Yu. K. Progress of the medicine and crisis of healing. *Zdravookhranenie*. 2016; 11: 23—9. (in Russian)]
2. Царегородцев Г. И. Врач в условиях научной и технической революции. *Терапевтический архив*. 1974; 10: 4—11. [Tsaregorodtsev G. I. Physician in the condition of the scientific and technical revolution. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1974; 10: 4—11. (in Russian)]
3. Варатянц Ф. Е. Современные тенденции развития здравоохранения. *Охрана здоровья*. 2008; 1: 16—23. [Vartanyan F. E. Modern progress of health protection trends. *Okhrana zdoroviya*. 2008; 1: 16—23. (in Russian)]
4. Улащик В. С. О некоторых современных тенденциях развития медицины. *Новости медико-биологических наук*. 2013; 7(2): 182—95. [Ulashchik V. S. About some current trends in medicine development. *Novosti medicobio-logicheskikh nauk*. 2013; 7(2): 82—5. (in Russian)]
5. Береговик В. В., Пятигорская Н. В., Аладышева Ж. И. Регуляторная наука: современные тенденции в науке и образовании в области лекарственных средств. *Вестник РАМН*. 2012; 12: 41—6. [Beregovik V. V., Pyatigorskaya N. V., Aladysheva Zh. I. Regulatory science: modern trends in science and education for pharmaceutical products. *Vestnik RAMN*. 2012; 12: 41—6. (in Russian)]
6. Ипатова О. М., Медведева Н. В., Арчаков А. И., Григорьев А. И. Трансляционная медицина — путь от фундаментальной биомедицинской науки в здравоохранение. *Вестник РАМН*. 2012; 6: 57—65. [Ipatova O. M., Medvedeva N. V., Archakov A. I., Grigoryev A. I. Translation medicine as a way from fundamental biomedical science to public health services. *Vestnik RAMN*. 2012; 6: 57—65. (in Russian)]
7. Дедов И. И., Тюппаков А. Н., Чехонин В. П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник РАМН*. 2012; 12: 4—12. [Dedov I. I., Tyulpakov A. N., Chekhonin V. P. i dr. Personalized medicine: state-of-the-art and prospects. *Vestnik RAMN*. 2012; 12: 4—12. (in Russian)]
8. Главный национальный комитет по электронному здравоохранению и информации. *Стратегия электронного здравоохранения*. 2008: 4. [National E-Health Strategy. 2008. Adelaide, Deloitte Touche Tohmatsu, 2008: 4. (in Russian)]
9. Семутенко К. М., Шаршакова Т. М. Профилактика заболеваний с использованием возможностей электронного здравоохранения. *Здравоохранение*. 2018; 9: 5—11. [Semutenko K. M., Sharshakova T. M. Disease prevention and promotion of health using electronic health resources. *Zdravookhranenie*. 2018; 9: 5—11. (in Russian)]
10. Абаев Ю. К. Доказательная медицина: учебно-методическое пособие. Минск; 2007. 112 с. [Abayev Yu. K. Evidence-based medicine: training-methodical manual. Minsk; 2007. 112 s. (in Russian)]
11. Магазаник Н. А. Диагностика без анализов и врачевание без лекарств. Москва: Кворум; 2014. 354 с. [Magazanik N. A. Diagnosis without analyses, treatment without medicines. Moscow: Kvorum; 2014. 354 s. (in Russian)]
12. Абаев Ю. К. Техницизм и клиницизм. *Здравоохранение*. 2011; 6: 35—41. [Abayev Yu. K. Technicism and clinicism. *Zdravookhranenie*. 2011; 6: 35—41. (in Russian)]
13. Димов А. С. Кризис деонтологии: методологические аспекты. *Клиническая медицина*. 2008; 12: 4—7. [Dimov A. S. Crisis of deontology: methodological aspects. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; 12: 4—7. (in Russian)]
14. Швед А. И. Формирование единого экспертного ведомства. *Судебная экспертиза Беларуси*. 2015; 1: 8—11. [Shved A. I. Establishing unified forensic examination institution: results and perspectives. *Sudebnaya ekspertiza Belarusi*. 2015; 1: 8—11. (in Russian)]
15. Швед А. И. Судебно-экспертная деятельность в Беларуси: от создания ведомства к новациям сегодняшнего дня. *Судебная экспертиза Беларуси*. 2018; 1: 9—13. [Shved A. I. Forensic activities in Belarus: from the creation of the institution to the innovations of today. *Sudebnaya ekspertiza Belarusi*. 2018; 1: 9—13. (in Russian)]

Поступила 29.08.2019.

Принята к печати 27.12.2019.



А. И. ДОВНАР, Р. И. ДОВНАР

## ПЛАСТИКА КОСТЕЙ ЧЕРЕПА: ИСТОРИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Целью исследования явилось обобщение и систематизация достигнутого к настоящему времени мирового опыта в области краниопластики. Для ее достижения были проанализированы мировые литературные источники по пластическому закрытию костей черепа. При этом учитывались не только признанные и применяемые в настоящее время способы краниопластики, но и те из них, которые не используются. Данные методы представляют исторический интерес или являются перспективными и, возможно, будут применены при более высоком развитии науки и техники.*

**Ключевые слова:** пластика костей черепа, краниопластика, история, методы, перспективы.

*Generalization and systematization of the world experience achieved in the field of cranioplasty was the objective of the study. For this purpose, the world literary sources concerning the plastic closure of the bones of the skull were analyzed. Meanwhile, the cranioplasty methods not only recognized and currently used but also those not used were taken into account. These methods are of the historical interest or are promising and may be applied with the science and technology higher development.*

**Key words:** skull bone plasty, cranioplasty, history, methods, perspectives.

HEALTHCARE. 2020; 3: 29—35.

SKULL BONE PLASTY: HISTORY, MODERN ASPECTS AND PROSPECTS

A. I. Dovnar, R. I. Dovnar

Краниопластикой называется хирургическое восстановление отсутствующей части черепа для обеспечения защиты головного мозга, нормализации интракраниального давления и/или с эстетической целью [1—3]. В настоящее время ее применяют для исправления врожденных, а также образовавшихся после травм и нейрохирургических вмешательств дефектов черепа, у детей — при отсутствии нормального роста черепа для предупреждения сдавления головного мозга [4—6]. Согласно зарубежным источникам, частота выполнения краниопластики составляет 25 операций на 1 млн жителей [7].

Исходя из имеющихся в настоящее время доказательств, первая краниопластика была выполнена еще врачами инков около 3000 лет до н. э., при этом они использовали золото, серебро или кожу тыквы — в зависимости от социального статуса человека [1, 8]. Как ни парадоксально, но врачи Древней Азии, Египта, Греции или Рима (Гиппократ, Гален, Авиценна и др.) описывают выполнение методики трепанации черепа, но ни слова не говорят о краниопластике [1, 9], и только в XVI в. Фаллопий упомянул о форме пластики листом золота [10, 11].

Широкого распространения данная операция не получила, так как многие боялись, что золото скорее останется в кармане врача, чем в черепе пациента.

Первая задокументированная краниопластика костным трансплантатом с положительным исходом была выполнена Job Janszoon van Meekeren в 1668 г. в Нидерландах [1]. Трансплантат был взят от собаки, за что пациенту впоследствии было запрещено посещать церковь [12]. Жители островов Фиджи в XIX в., по имеющимся историческим данным, использовали для этих целей скорлупу кокоса, которую тщательно очищали и помещали под скальп [1].

В конце XIX — начале XX в. в качестве материалов для краниопластики широко применялись костные как ксено-, так и аутооттрансплантаты, а также металлы. Среди ксенотрансплантатов можно выделить: кость собаки (J. Meekeren, 1670), гуся (R. Jacksch, 1889), орла (R. Jacksch, 1889), теленка (J. Grekoff, 1898), рог быка (E. Rehn, 1913), кость кролика (M. Reynier, 1915), слона (P. Mauclair, 1916), буйвола (K. Henschen, 1916), человекообразной обезьяны (D. Kuttner, 1917) [1]. Краниопластику также

проводили с применением аутотрансплантатов: большеберцовой кости человека (H. Seydel, 1889), фасции (C. Beck, 1906), лопатки (W. Ropke, 1912), гребня подвздошной кости (P. Mauclair, 1914), грудины (P. Muller, 1915), хряща (H. Morestin, 1915), черепа (J. Sicard и C. Dambrin, 1917) [13]. Для краниопластики в данный период времени использовали также алюминий (J. Booth и B. Curtis, 1893), серебро (S. Sebilleau, 1903), свинец (P. Mauclair и M. Rouvillois, 1908), листовую слюду (E. Kane, 1912) [1].

Первая половина XX в. характеризуется огромным количеством пострадавших от военных действий, что отразилось на активном поиске материалов для краниопластики. В нейрохирургии начинают широко использоваться металлические и полимерные пластины. В хирургию пластического закрытия черепа внедряют применение платины (C. Cornioly, 1929), метилметакрилата (P. Zander, 1940), виталлиума (F. Geib, 1941), тантала (O. Fulcher, 1943), сетки из нержавеющей стали (E. Boldrey, 1945), полиэтилена (E. Busch, 1949), титана (D. Simpson, 1965) и силиконового каучука (A. Courtemanche и G. Thompson, 1968) [1].

В настоящее время для пластического закрытия дефектов черепа используются различные материалы как биологического, так и небиологического происхождения.

Исторически внедрение какого-либо способа краниопластики первоначально сопровождается выраженным энтузиазмом с последующим его уменьшением по мере изучения отдаленных результатов операций. Как показал анализ данных литературы, многие из предложенных способов краниопластики имеют наряду с положительными отрицательные черты. Так, ксенотрансплантаты, являясь доступными и дешевыми, характеризуются очень высоким уровнем резорбции и высокой частотой инфекционных осложнений. Степень резорбции аллотрансплантатов несколько ниже, но также достаточно высока — может достигать 60% при дефектах площадью более 75 см<sup>2</sup> [14], кроме этого, сохраняется риск инфекционных осложнений. При аллотрансплантации от трупа имеется риск передачи инфекции, но в ряде случаев этот способ психологически не приемлем [15, 16]. Применение аутотрансплантатов характеризуется, в сравнении с предыдущими методами, более низкой частотой инфицирования, био-

совместимостью и дешевизной [13], однако существуют другие недостатки. Так, краниопластика фасцией не нашла применения из-за недостаточной жесткости. Использование большеберцовой кости, грудины, гребня подвздошной кости, лопатки представляют лишь исторический интерес вследствие сложного и травматичного хирургического доступа и наличия более простых вариантов [1]. В настоящее время из краниопластик костью применяются только трансплантаты из ребер и черепа, при этом частота их использования крайне низкая [1, 17]. Получившая широкое распространение в годы Первой мировой войны пластика костей черепа хрящом обнаружила два главных недостатка: слабая механическая прочность и отсутствие выраженной кальцификации в послеоперационном периоде [18, 19].

Металлические трансплантаты при краниопластике, как правило, характеризовались хорошими косметическими и функциональными результатами, однако между собой металлы различались по доступности, цене, прочности, реактивности окружающих тканей и проводимости тепла [20]. Среди предложенных для краниопластики металлов, золото не нашло применения из-за его высокой стоимости и мягкости чистого металла, несмотря на низкий процент нагноений ран и значительную удовлетворенность пациентов, перенесших данную краниопластику [1, 21, 22]. Серебро, хорошо подвергаясь обработке во время операции и являясь значительно дешевле золота, также не используется из-за его коррозии, изменения цвета кожи над местом пластики, кроме того, чистое серебро является мягким и не выдерживает даже малую травму [20—22]. Для платины характерно отсутствие тканевой реакции, однако высокая стоимость данного металла не позволила внедрить этот метод [21, 23]. Свинец характеризуется высоким уровнем токсичности, приводящей к развитию плевмизма у оперированных пациентов [1, 24]. Алюминий может вызывать эпилептические припадки, характеризуется выраженным раздражением окружающих тканей и подвергается медленному разрушению [25, 26].

В связи с вышеперечисленным применение платины, свинца и алюминия в краниопластике было прекращено. Для виталлиума (сплав кобальта, хрома и молибдена) характерна низкая ковкость, что значительно затрудняет

интраоперационное формирование изделий из него, несмотря на то, что данный сплав является химически инертным, устойчив к коррозии [27]. Тантал обладает такими положительными качествами как отсутствие тканевой реакции, легкость обработки, инертность, устойчивость к коррозии, однако при этом его дороговизна, отличная проводимость тепла или холода, вызывающая головные боли при пребывании на солнце или на холоде, и непропускание рентгеновских лучей, затрудняющая лучевую диагностику после его установки, привели к постепенной замене данного металла на более подходящие варианты [10, 28—31]. Сетка из нержавеющей стали, являясь дешевле тантала в 290 раз, была пригодна для закрытия только малых дефектов вследствие ее значительной деформации при малейшей травме [32]. По сравнению с танталом, титан, применяемый для краниопластики с 1965 г., более проницаем для рентгеновских лучей, дешевле, биосовместим, обладает механической прочностью и низкой частотой инфекционных осложнений [25, 33, 34]. В настоящее время он является единственным металлом, применяемым в краниопластике [20]. Однако высокая пластичность данного металла делает сложной его механическую обработку для интраоперационного формирования протезов, кроме этого титан хорошо проводит холод и тепло и является достаточно дорогим [7, 25, 35].

Вышеперечисленные отрицательные черты краниопластики металлами привели к постепенному внедрению неметаллических заменителей костной ткани. Первым представителем полимеров для замещения дефектов костей черепа был целлюлоид, характеризующийся широкой доступностью и легкостью применения, который начали использовать с 1890 г. [6]. Однако при его широком внедрении была выявлена выраженная тканевая реакция с частым формированием по периметру пластины серозно-геморрагического экссудата, требующая опорожнения последнего до 2 нед после операции или иногда приводящего даже к формированию фистул [1, 20, 24]. Ряд других вариантов: пластика эбонитом, гипсом, листовой слюдой не получили широкого распространения по разным причинам [1, 36, 37].

В 1939 г. был открыт метилметакрилат (люцит, витакрил, плексиглас, кристаллин, краниопласт или перспекс), характеризующийся хоро-

шей механической прочностью, инертностью, низкими стоимостью, теплопроводностью и задержкой рентгеновских лучей [38]. Он прилипал к твердой мозговой оболочке, но при этом отсутствовало раздражающее действие на паутинную оболочку и головной мозг [1]. В настоящее время он является одним из наиболее часто применяемых веществ для закрытия дефектов черепа [1]. К недостаткам описываемого материала следует отнести высокую экзотермическую реакцию при затвердевании, что может вызывать термические некрозы здоровой кости, а на практике требует подкладывания марли, смоченной физиологическим раствором между данным веществом и твердой мозговой оболочкой для защиты тканей [1, 6, 39]. Рентгенопрозрачность пластин метилметакрилата приводила к тому, что повреждения данных пластин невозможно было диагностировать при рентгеновском исследовании, в связи с чем в настоящее время его импрегнируют бария сульфатом [1]. Кроме того, метилметакрилат характеризуется определенной хрупкостью, поэтому его пластины часто укрепляют титановой или сеткой из нержавеющей стали [20, 40, 41]. Наряду с этим описано происходящее выщелачивание мономера неполимеризованного метилметакрилата, приводящего к химическому некрозу и остеолиту [42]. По данным литературы, метилметакрилат не прорастает костной тканью, а обрастает фиброзной капсулой [43].

Пористый полиэтилен впервые применен для замещения дефектов костей черепа в 1949 г. и положительно характеризовался слабой реакцией со стороны твердой мозговой оболочки [44—47]. Однако мягкость данного материала привела к тому, что он не рекомендован для применения в качестве материала, выполняющего опорную функцию. В настоящее время его применение ограничивается закрытием дефектов малых или средних размеров, которые не требуют жесткой опоры, например в области височной кости [23]. Силиконовый каучук, впервые примененный в 1968 г., также не нашел широкого применения из-за своей мягкости [48].

В 1990-е гг. как потенциальный заменитель кости был представлен гидроксипатит кальция или биокерамика, так как морфологически схож с костью человека [49, 50]. К положительным чертам следует отнести слабую реакцию

со стороны организма на него как на инородный материал, отличную химическую связь с костью, возможность костной ткани расти в его поры [51]. Однако его применение ограничивается хрупкостью и низким пределом прочности, в том числе хрупкость наблюдается и при закреплении пластины шурупами [1, 6, 52].

Костные цементы, в частности на основе кальция фосфата, не нашли широкого применения в краниопластике и фактически не используются при исправлении больших костных дефектов. Связано это с длительным застыванием (до 48 мин) и недостаточной механической прочностью [53—55].

Одним из возможных перспективных материалов для краниопластики ученые рассматривают кораллы. Последние представляют собой пористые материалы, состоящие из кальция карбоната, при этом каждый вид кораллов характеризуется уникальным размером пор и их структурой. Некоторые кораллы имеют структуру, схожую с костью скелета. Малые трансплантаты из кораллов подвергаются прорастанию костной тканью до 60% от объема [56].

В конце 1980-х гг. для краниопластики предложено применение корундовой керамики, которая является химически стабильной, обладает твердостью, сопоставимой с алмазом и характеризуется низким (5,9%) процентом послеоперационных инфекционных осложнений [57]. Однако добавление иттрия делает ее частично непроницаемой для рентгеновских лучей [31]. К другим недостаткам следует отнести дороговизну материала, необходимость изготовления трансплантатов из нее заранее, кроме того, обладая твердостью, они также характеризуются хрупкостью при разбивании [6, 7, 58].

Анализ данных литературы показал, что в настоящее время наиболее широко применяемыми материалами для краниопластики являются аутокость, титан, протакрил и полиметилметакрилат. В таблице представлены результаты анализа данных литературы, отражающие процент осложнений в зависимости от применяемого материала [7, 31, 59—61].

#### Материалы и осложнения при краниопластике

Материал	Общий процент осложнений
Титан	0—9,2
Аутокость	3,0—22,0
Протакрил	8,8
Полиметилметакрилат	3,6—13,0

Таким образом, процент осложнений при краниопластике в зависимости от материала колеблется от 0 до 22,0. Наименьший процент осложнений наблюдается при применении титана, наибольший — при использовании аутокости.

Отдельно следует подчеркнуть, что значительный вклад в совершенствование методов пластического закрытия дефектов черепа внесли белорусские, российские, в том числе и советские ученые. К примеру, научные исследования академика Национальной академии наук Беларуси, доктора медицинских наук, профессора А. Ф. Смеяновича, доктора медицинских наук, профессора Р. Р. Сидоровича и кандидата медицинских наук А. В. Щемелева легли в основу нового метода закрытия костного дефекта титановыми имплантатами [34]. Академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор А. Н. Коновалов на основе данных, полученных при проведении научных исследований, издал ряд фундаментальных научных трудов в области пластики дефектов черепа [62]. Академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор А. А. Потапов разработал технологию создания индивидуальных имплантатов из полиметилметакрилата по цифровой модели черепа пациента методом лазерной стереолитографии [63].

Одним из вариантов для краниопластики в настоящее время рассматриваются композиционные материалы на основе политетрафторэтилена, которые характеризуются инертностью, микропористостью, высокой плотностью, прочностью и твердостью. В процессе изготовления данные материалы выдерживают температуры переработки до 370—380°C, что обеспечивает стерильность внутри самого материала, разрушая все имеющиеся водородсодержащие органические соединения. Изделия из данных материалов дешевле титана и легко подвергаются механической обработке [64].

Безусловно, современные достижения науки и техники также находят применение в краниопластике. В частности использование в применяемых трансплантатах факторов роста костной ткани, 3D-биомоделирование, компьютерный дизайн и компьютер-ассистированное изготовление индивидуальных трансплантатов на основе данных КТ способствуют улучшению результатов данной операции, особенно при



5. Lethaus B., Safi Y., ter Laak-Poort M. et al. Cranioplasty with customized titanium and PEEK implants in a mechanical stress model. *J. Neurotrauma*. 2012; 29(6): 1077—83.
6. Khader B. A., Towler M. R. Materials and techniques used in cranioplasty fixation: a review. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2016; 66: 315—22.
7. Zanotti B., Zingaretti N., Verlicchi A. et al. Cranioplasty: review of materials. *J. Craniofac. Surg.* 2016; 27(8): 2061—72.
8. Rifkinson-Mann S. Cranial surgery in ancient Peru. *Neurosurgery*. 1988; 23(4): 411—6.
9. Gurdjian E. S. The treatment of penetrating wounds of the brain sustained in warfare: A historical review. *J. Neurosurg.* 1974; 40(2): 157—67.
10. Bonfield C. M., Kumar A. R., Gerszten P. C. The history of military cranioplasty. *Neurosurg. Focus*. 2014; 36(4): E18.
11. Aciduman A., Belen D. The earliest document regarding the history of cranioplasty from the Ottoman era. *Surg. Neurol.* 2007; 68(3): 349—52.
12. Haeseker B. Mr. Job van Meekeren (1611—1666) and surgery of the hand. *Plast. Reconstr. Surg.* 1988; 82(3): 539—46.
13. Feroze A. H., Walmsley G. G., Choudhri O. et al. Evolution of cranioplasty techniques in neurosurgery: historical review, pediatric considerations, and current trends. *J. Neurosurg.* 2015; 123(4): 1098—107.
14. Goiato M. C., Anchieta R. B., Pita M. S., dos Santos D. M. Reconstruction of skull defects: currently available materials. *J. Craniofac. Surg.* 2009; 20(5): 1512—8.
15. Alesch F., Bauer R. Polyacryl prosthesis for cranioplasty: their production in silicon rubber casts. *Acta Neurochir. (Wien)*. 1985; 77(1-2): 68—71.
16. Prolo D. J., Gutierrez R. V., DeVine J. S., Oklund S. A. Clinical utility of allogeneic skull discs in human craniotomy. *Neurosurgery*. 1984; 14(2): 183—6.
17. Neovius E., Engstrand T. Craniofacial reconstruction with bone and biomaterials: review over the last 11 years. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63(10): 1615—23.
18. Woodroffe H. L. The reparation of cranial defects by means of cartilaginous grafts. *Br. J. Surg.* 1917; 5: 42—52.
19. Grant F. C., Norcross N. C. Repair of cranial defects by cranioplasty. *Ann. Surg.* 1939; 110(4): 488—512.
20. Harris D. A., Fong A. J., Buchanan E. P. et al. History of synthetic materials in alloplastic cranioplasty. *Neurosurg. Focus*. 2014; 36(4): E20.
21. Redfern R. M., Pullhorn H. Cranioplasty. *ACNR*. 2007; 7(5): 32—4.
22. Santis R. D., Gloria A., Ambrosio L. Materials and technologies for craniofacial tissue repair and regeneration. *Top. Med.* 2010; 16: 1—6.
23. Couldwell W. T., Chen T. C., Weiss M. H. et al. Cranioplasty with the Medpor polyethylene Flexblock implant: Technical note. *J. Neurosurg.* 1994; 81(3): 483—6.
24. Blake D. P. The use of synthetics in cranioplasty: a clinical review. *Mil. Med.* 1994; 159(6): 466—9.
25. Aydin S., Zingaretti N., Verlicchi A. et al. Cranioplasty: review of materials and techniques. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2011; 2: 162—7.
26. Black S. P., Kam C. C., Sights W. P. Aluminum cranioplasty: technical note. *J. Neurosurg.* 1968; 29: 562—4.
27. Geib F. W. Vitallium skull plates. *JAMA*. 1941; 117: 8—12.
28. Carney H. M. An experimental study with tantalum. *Soc. Exp. Biol. Med. Proc.* 1942; 51: 147—8.
29. Woodhall B., Spurling R. G. Tantalum cranioplasty for war wounds of the skull. *Ann. Surg.* 1945; 121: 649—71.
30. Lal P. K., Shamim M. S. The evolution of cranioplasty: a review of graft types, storage options and operative technique. *Pakistan J. Neurol. Sci.* 2012; 7: 21—7.
31. Shah A. M., Jung H., Skirboll S. Materials used in cranioplasty: a history and analysis. *Neurosurg. Focus*. 2014; 36(4): E19.
32. Scott M., Wycis H., Murtagh F. Long-term evaluation of stainless steel cranioplasty. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1962; 115: 453—61.
33. Cabraja M., Klein M., Lehmann T. N. Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects. *Neurosurg. Focus*. 2009; 26(6): E10.
34. Щемелев А. В., Смянович А. Ф., Сидорович Р. Р. Опыт использования отечественных титановых имплантатов в реконструктивной хирургии дефектов черепа. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. 2009; 3: 80—3. [Shchemelev A. V., Smeyanovich A. F., Sidorovich R. R. Experience of domestic titanium implants using in reconstructive surgery of cranial defects. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya v Belarusi*. 2009; 3: 80—3. (in Russian)]
35. Simpson D. Titanium in cranioplasty. *J. Neurosurg.* 1965; 22: 292—3.
36. Beeson W. H. Plaster of Paris as an alloplastic implant in the frontal sinus. *Arch. Otolaryngol.* 1981; 107(11): 664—9.
37. Rawlings C. E., Wilkins R. H., Hanker J. S. et al. Evaluation in cats of a new material for cranioplasty: a composite of plaster of Paris and hydroxylapatite. *J. Neurosurg.* 1988; 69(2): 269—75.
38. Zoltan B., Gabor T., Istvan H. Substitution of skull defects with methyl acrylate. *Magy. Traumatol. Orthop. Helyreallito. Seb.* 1976; 19(4): 259—68.
39. Spence W. T. Form-fitting plastic cranioplasty. *J. Neurosurg.* 1954; 11(3): 219—25.
40. Galicich J. H., Hovind K. H. Stainless steel mesh-acrylic cranioplasty: technical note. *J. Neurosurg.* 1967; 27(4): 376—8.
41. Malis L. I. Titanium mesh and acrylic cranioplasty. *Neurosurgery*. 1989; 25(3): 351—5.
42. Kreigel R. J., Schaller C., Clusmann H. Cranioplasty for large skull defects with PMMA (polymethylmethacrylate) or Tutoplast processed autogenic bone grafts. *Zentralbl. Neurochir.* 2007; 68(4): 182—9.
43. Donkerwolcke M., Burny F., Muster D. Tissues and bone adhesives — historical aspects. *Biomaterials*. 1988; 19(16): 1461—6.
44. Lohani S., Cohen A. R. Franc D. Ingraham and the genesis of pediatric neurosurgery. *Historical vignette. J. Neurosurg. Pediatr.* 2013; 11(6): 727—33.
45. Abuzayed B., Tuzgen S., Canbaz B. et al. Reconstruction of growing skull fracture with in situ galeal graft duraplasty and porous polyethylene sheet. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2009; 20(4): 1245—9.
46. Kucukyuruk B., Biceroglu H., Abuzayed B. et al. Intraosseous meningioma: a rare tumor reconstructed with porous polyethylene. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2010; 21(3): 936—9.
47. Chicarilli Z. N., Ariyan S. Cranioplasty with a silicone prosthesis and split rib grafts. *Head Neck Surg.* 1986; 8(5): 355—62.
48. Courtemanche A. D., Thompson G. B. Silastic cranioplasty following craniofacial injuries. *Plast. Recon. Surg.* 1968; 41(2): 165—72.

49. Kalita S. J., Bhardwaj A., Bhatt H. A. Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering. *Mater. Sci. Eng. C*. 2007; 27(3): 441—9.
50. Daculsi G., Bouler J. M., LeGeros R. Z. Adaptive crystal formation in normal and pathological calcifications in synthetic calcium phosphate and related biomaterials. *Int. Rev. Cytol.* 1997; 172: 129—91.
51. Kumta P. N., Sfeir C., Lee D. H. et al. Nanostructured calcium phosphates for biomedical applications: novel synthesis and characterization. *Acta Biomater.* 2005; 1(1): 65—83.
52. Durham S. R., McComb J. G., Levy M. L. Correction of large (>25 cm<sup>2</sup>) cranial defects with “reinforced” hydroxyapatite cement: technique and complications. *Neurobiology.* 2003; 52(4): 842—5.
53. Chow C. L., Takagi S. A natural bone cement — a laboratory novelty led to the development of revolutionary new biomaterials. *J. Res. Natl. Inst. Tech.* 2001; 106(6): 1029—33.
54. Miyamoto Y., Ishikawa K., Fukao H. et al. In vivo setting behaviour of fast setting calcium phosphate cement. *Biomaterials.* 1995; 16(11): 855—60.
55. Wolff K. D., Swaid S., Nolte D. et al. Degradable injectable bone cement in maxillofacial surgery: indications and clinical experience in 27 patients. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2004; 32(2): 71—9.
56. Roux F. X., Brasnu D., Loty B. et al. Madreporic coral: a new bone graft substitute for cranial surgery. *J. Neurosurg.* 1988; 69(4): 510—3.
57. Matsuno A., Tanaka H., Iwamuro H. et al. Analyses of the factors influencing bone graft infection after delayed cranioplasty. *Acta Neurochir.* 2006; 148(5): 535—40.
58. Kobayashi S., Hara H., Okudera H. et al. Usefulness of ceramic implants in neurosurgery. *Neurosurgery.* 1987; 21(5): 751—5.
59. Мишинов С. В., Ступак В. В., Копорушко Н. А. Кра-ниопластика: обзор методик и новые технологии в создании имплантатов. Современное состояние проблемы. *Политравма.* 2018; 4: 82—9. [Mishinov S. V., Stupak V. V., Koporushko N. A. Cranioplasty: a review of techniques and new technologies in the creation of implants. The current state of the problem. *Politravma.* 2018; 4: 82—9. (in Russian)]
60. Roh H., Kim J., Kim J. H. et al. Analysis of complications after cranioplasty with a customized three-dimensional titanium mesh plate. *World Neurosurg.* 2019; 123: e39—44.
61. Lee S. C., Wu C. T., Lee S. T. et al. Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses. *J. Clin. Neurosci.* 2009; 16(1): 56—63.
62. Коновалов А. Н., Потапов А. А., Лихтерман Л. Б. и др. Хирургия последствий черепно-мозговой травмы. М.: Медиа Сфера; 2006. 352 с. [Konovalov A. N., Potapov A. A., Likhтерman L. B. i dr. *Surgery for the effects of traumatic brain injury.* Moscow: Media Sfera; 2006. 352 s. (in Russian)]
63. Потапов А. А., Корниенко В. Н., Кравчук А. Д. и др. Современные технологии в хирургическом лечении последствий травмы черепа и головного мозга. *Вестник РАМН.* 2012; 9: 31—8. [Potapov A. A., Kornienko V. N., Kravchuk A. D. i dr. *Modern technologies in surgical treatment of skull and brain trauma consequences.* *Vestnik RAMN.* 2012; 9: 31—8. (in Russian)]
64. Шелестова В. А., Гракович П. Н., Данченко С. Г. Композит суперфлувис и его применение в узлах трения. *Вопросы материаловедения.* 2012; 4(72): 210—6. [Shelestova V. A., Grakovich P. N., Danchenko S. G. *Superfluvis composite and its application in friction units.* *Voprosy materialovedeniya.* 2012; 4(72): 210—6. (in Russian)]
65. Turgut G., Ozkaya O., Kayali M. U. Computer-aided design and manufacture and rapid prototyped polymethylmethacrylate reconstruction. *J. Craniofac Surg.* 2012; 23(3): 770—3.

Поступила 17.09.2019.

Принята к печати 29.11.2019.

Э. А. ЖАВРИД, Н. Б. ЕРМАКОВ, М. А. БАРМОТЬКО

**АНГИОГЕНЕЗ КАК МИШЕНЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ:  
15 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии, Минск, Беларусь

*Предположению о возможности использования ангиогенеза в качестве мишени противоопухолевой терапии более 40 лет. Ключевая роль в процессах ангиогенеза как в норме, так и при злокачественном росте принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Для воздействия непосредственно на сам лиганд и соответствующий рецептор на поверхности эндотелиальной клетки разработаны три препарата таргетной терапии: бевацизумаб, зив-афлиберцепт и рамуцирумаб. В статье представлен обзор результатов ключевых исследований в отношении этих лекарственных средств, которые легли в основу современных клинических рекомендаций.*

**Ключевые слова:** ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов, таргетная терапия, онкология.

*Antiangiogenesis was proposed as a novel target for the treatment of cancer more than 40 years ago. The vascular endothelial growth factor (VEGF) is the most important one among the angiogenic cytokines. It plays the central role in the process of neovascularization both in cancer as well as in other inflammatory diseases. Three drugs (bevacizumab, ziv-aflibercept and ramucirumab) were developed as highly specific inhibitors of the VEGF ligand or of the respective receptor. This article reviews most important clinical trials of using anti-VEGF approaches in oncology, the toxicity of these therapies, and their place in the clinical recommendations.*

**Key words:** angiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF), targeted therapy, oncology.

HEALTHCARE. 2020; 3: 36—45.

**ANGIOGENESIS AS A TARGET FOR TREATING CANCER: 15 YEARS OF CLINICAL EXPERIENCE**

**E. A. Zhavrid, N. B. Ermakov, M. A. Barmotko**

Долгое время способность опухолевой клетки к автономному росту абсолютизировалась. Роль стромального и сосудистого компонентов недооценивалась и систематически не изучалась вплоть до 1990-х гг., когда появились экспериментальные и клинические данные о принципиальной важности неангиогенеза в опухолевой прогрессии [1, 2]. Ключевым постулатом стала необходимость образования собственной опухолевой сосудистой сети для дальнейшего роста солидного рака, достигшего размера 1—2 мм. Пассивной диффузии уже недостаточно для адекватного доступа к растущей опухоли кислорода, питательных компонентов, факторов роста, гормонов и т. д. При этом сама опухоль обладает способностью к выработке факторов ангиогенеза, способствующих миграции, пролиферации и организации эндотелиальных клеток и в итоге — неангиогенезу [3]. Считается, что если до появления у опухоли собственной сосудистой сети возможен длительный период «равновесия» между опухолью и системами гомеостаза, то с ее появлением начинается неконтролируемая опухолевая прогрессия и создаются условия для гематогенного метастазирования (angiogenic switch) [4].

Развитие молекулярной биологии позволило идентифицировать факторы роста эндотелия сосудов, рецепторы к ним, а также дальнейшие пути передачи пролиферативного сигнала. Это дало возможность наметить эффективные пути целенаправленного воздействия на ангиогенез и в результате получить значительное количество клинически эффективных лекарственных средств, существенно увеличивших эффективность противоопухолевой химиотерапии (ХТ) [5, 6].

Ангиогенез в качестве мишени противоопухолевой терапии перспективен по многим причинам.

Во-первых, в организме взрослого человека ангиогенез достаточно ограничен (исключение — менструальный цикл у женщин), активация происходит при воспалительных процессах, заживлении ран, реканализации тромбов и ряде других патологических процессов, приобретая критический характер при росте злокачественных новообразований. Это также позволяет предположить снижение риска побочного действия антиангиогенных препаратов на здоровые органы и ткани.

Во-вторых, эндотелиоцит представляется очень удачной мишенью для таргетной

терапии — в отличие от опухолевых клеток с высокой мутационной активностью, образующих гетерогенные клоны, рано или поздно адаптирующиеся к любому воздействию лекарственного препарата, он стабилен и в теории должен отвечать на проводимое лечение гораздо больший период времени без развития резистентности к лечению.

В-третьих, сам характер мишени предполагает идеальные условия доступа к ней лекарственного препарата.

В-четвертых, имеются убедительные экспериментальные данные о наличии синергизма антиангиогенных препаратов и цитостатиков с другим механизмом действия [7, 8].

В зависимости от точки приложения антиангиогенные препараты можно разделить на 3 группы:

1) взаимодействующие непосредственно с фактором роста эндотелия (VEGF) — основным лигандом, запускающим механизм ангиогенеза (анти-VEGF моноклональное антитело — бевацизумаб, а также рекомбинантный гибридный белок, состоящий из частей внеклеточных доменов рецептора VEGF-1 и VEGF-2, соединенных с доменом Fc, и представляющий собой «ловушку» для VEGF под названием «Афлиберцепт»);

2) взаимодействующие с экстрацеллюлярной частью соответствующего рецептора (анти-VEGFR моноклональное антитело — рамацирумаб);

3) прерывающие передачу пролиферативного сигнала на внутриклеточном уровне (рецепторные ингибиторы тирозинкиназы: сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, регорафениб, акситиниб и др.).

Кроме того, продолжают попытки создать антиангиогенные препараты, имитирующие соответствующие эндогенные молекулы (ангиостатины, эндостатины и т. д.), — прямые ингибиторы ангиогенеза. Однако дальше клинических испытаний дело не продвинулось.

С другой стороны, ряд противоопухолевых препаратов, как «старых», так и вошедших в клинику в последние годы (эверолимус, леналидомид, талидомид), позиционируется в качестве антиангиогенных, но обычно это только основной механизм их действия, помимо которого имеется стимуляция апоптоза, усиление иммунного ответа, непосредственное воздействие на передачу пролиферативного сигнала в опухолевой клетке и др.

Первые 2 группы разрабатывались с целью блокирования ангиогенеза исходно, а вот ингибиторы тирозинкиназ поначалу позиционировались как обладающие непосредственным воздействием на опухолевую клетку. Этот механизм не исключается и сейчас, но основным сегодня считается ингибирование передачи пролиферативного сигнала эндотелиоцитов, а не собственно опухолевой клетки.

Ниже рассмотрим результаты клинических исследований, проведенных с использованием препаратов первых двух групп.

В настоящее время, вероятно, основным блокатором ангиогенеза является бевацизумаб. Разработка препарата связана с именем Наполеона Феррары и компанией «Дженентек». Был проделан огромный путь от выделения в 1989 г. молекулы VEGF до создания в 1997-м гуманизованного анти-VEGF моноклонального антитела. Далее был длительный этап клинических испытаний, и в 2004 г. бевацизумаб («Авастин») был зарегистрирован FDA для лечения метастатического колоректального рака [9]. Далее была доказана эффективность препарата в лечении распространенного немелкоклеточного неплоскоклеточного рака легкого, метастатического почечно-клеточного рака, глиобластомы, метастатического рака яичников и шейки матки (применение бевацизумаба по этим показаниям также одобрено FDA) [10].

Уникальный механизм действия бевацизумаба обусловил и спектр токсических проявлений, практически не препятствующий добавлению его к стандартным схемам «классической» ХТ. Основными побочными эффектами, связанными с терапией данным препаратом, стали кровотечения, перфорация полых органов, тромбозэмболические явления, протеинурия и гипертензия. На частоту кровотечений и перфорации полых органов значительно влияют нозологическая форма опухоли и локализация метастазов.

**Колоректальный рак.** Первым рандомизированным исследованием эффективности антиангиогенной терапии в лечении метастатического колоректального рака стало AVF2192g — относительно небольшое исследование II фазы. Контрольная группа получала 5-фторурацил в сочетании с лейковорином (одним из условий включения в исследование была непереносимость более интенсивной терапии), в исследуемой группе

к этому лечению добавляли бевацизумаб в дозе 5 мг на 1 кг массы тела каждые 2 нед. Медиана времени до прогрессирования составила 9,2 мес в группе, получавшей бевацизумаб, против 5,5 мес в контрольной группе ( $p=0,0002$ ). Общая выживаемость также была заметно выше — 16,6 против 12,9 мес, однако достоверность не достигнута в силу недостаточной статистической мощности исследования ( $p=0,16$ ) [11].

Более масштабное исследование III фазы AVF2107g, в котором оценивалась эффективность добавления бевацизумаба к комбинации иринотекана, 5-фторурацила и лейковорина, продемонстрировало достоверное увеличение времени до прогрессирования (медиана — 10,6 против 6,2 мес;  $p<0,001$ ) и общей выживаемости (медиана — 20,3 против 15,6 мес;  $p<0,001$ ) [12].

Эффективность включения бевацизумаба в ХТ, содержащую оксалиплатин, также оценивалась в рандомизированных исследованиях. В исследовании E3200 он добавлялся к ХТ по схеме FOLFOX4 (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин) во второй линии лечения метастатического колоректального рака и достоверно улучшил показатели выживаемости (медиана времени до прогрессирования — 7,3 против 4,7 мес,  $p<0,0001$ ; медиана общей выживаемости — 12,9 против 10,8 мес,  $p=0,0011$ ) [13].

Масштабное исследование NO16966, призванное оценить эффективность добавления бевацизумаба к оксалиплатин-содержащей ХТ в первой линии лечения метастатического колоректального рака, выявило небольшое (9,4 против 8,0 мес), но статистически достоверное ( $p=0,023$ ) увеличение медианы времени до прогрессирования опухолевого процесса. При этом значимые различия в выживаемости не обнаружены (21,3 против 19,9 мес,  $p=0,0769$ ). Возможным объяснением этого является большое количество пациентов, не завершивших лечение из-за жестких условий протокола: 71% — в группе бевацизумаба и 53% — в контрольной [14].

Актуальность проблемы лечения метастатического колоректального рака обусловила большое количество рандомизированных исследований в отношении эффективности бевацизумаба в различных режимах ХТ. Неоднократно выполнялись метаанализы результатов таких исследований, включая кокрановский, подтверждающие высокую эффективность бевацизумаба. В недавнем исследовании Botrel были про-

анализированы 9 исследований, включающих 3914 пациентов. Включение бевацизумаба в стандартные режимы ХТ позволило с высокой степенью достоверности повысить эффективность лечения — как в плане показателей выживаемости ( $p<0,00001$  для выживаемости без прогрессирования и  $p=0,002$  для общей выживаемости), так и объективного ответа ( $p=0,003$ ) [15].

Важным вопросом применения бевацизумаба в лечении метастатического колоректального рака является длительность лечения. Ретроспективные данные в пользу увеличения длительности терапии были получены при анализе результатов исследований AVF2107g и NO16966, а также в ряде исследований IV фазы. В проспективном рандомизированном исследовании ML18147, в котором после прогрессирования на фоне бевацизумаб-содержащей ХТ проводилась рандомизация 1:1 для продолжения лечения бевацизумабом со сменой режима ХТ либо только ХТ второй линии. Бевацизумаб вводился в дозе 5 или 7,5 мг на 1 кг массы тела в зависимости от избранного режима ХТ (2- или 3-недельного режима). Переход на ХТ второй линии с продолжением лечения бевацизумабом привел к достоверному повышению показателей выживаемости: медиана времени до прогрессирования — 5,7 против 4,0 мес ( $p<0,0001$ ); медиана общей выживаемости — 11,2 против 9,8 мес ( $p=0,0057$ ) [16].

Таким образом, бевацизумаб и сегодня остается основным таргетным препаратом в лечении метастатического колоректального рака. Важным преимуществом бевацизумаба перед вторым моноклональным антителом в лечении этой патологии — блокатором эпидермального фактора роста цетуксимабом, является независимость от мутационного статуса генов семейства RAS и локализации первичной опухоли (бевацизумаб эффективен и при правосторонней локализации).

Исследования активности бевацизумаба в лечении колоректального рака сопровождались и неожиданными негативными находками. Так, препарат не повысил эффективность адьювантной ХТ (обязательный компонент лечения III стадии заболевания после хирургического этапа). В исследовании CALGB 80405 совместное применение бевацизумаба с другим моноклональным антителом — цетуксимабом (воздействует на рецепторы эпидермального фактора

роста на поверхности опухолевой клетки) привело к значительному ухудшению результатов лечения [17].

**Почечно-клеточный рак.** Высочайший уровень васкуляризации почечно-клеточного рака и особая роль VEGF в патогенезе именно этой формы рака привели к тому, что сразу 2 масштабных исследования (AVOREN и CALGB) активности бевацизумаба при этой патологии были завершены к 2010 г. В отсутствие эффективной ХТ рака почки пациенты контрольных групп в обоих исследованиях получали иммунотерапию альфа-интерфероном. В исследуемой группе интерферон сочетали с бевацизумабом (табл. 1). Оба исследования продемонстрировали статистически значимое увеличение непосредственного эффекта и выживаемости без прогрессирования, при этом различий в общей выживаемости не выявлено [18, 19].

Несмотря на все более широкое применение ингибиторов тирозинкиназ и чекпойнт-ингибиторов в лечении распространенного почечно-клеточного рака, комбинация бевацизумаба и альфа-интерферона остается важной терапевтической опцией.

**Рак яичников.** Большие надежды связывали с применением бевацизумаба в лечении распространенного рака яичников. Характер метастазирования, высокая степень васкуляризации, данные доклинических испытаний — все говорило о высоком потенциале блокады ангиогенеза в лечении этой патологии. Исследования I—II фаз также продемонстрировали достаточно высокую активность препарата в лечении рецидивного/рефрактерного рака яичников (до 20% в режиме монотерапии), сравнимую с эффективностью наиболее активных цитостатических препаратов.

В крупном рандомизированном исследовании AURELIA оценивалась эффективность ком-

бинированного применения бевацизумаба с цитостатиками, наиболее часто используемыми в терапии рецидивного/рефрактерного рака яичников — паклитакселом в еженедельном режиме, топотеканом и липосомальным доксорубицином. Выбор между тремя режимами отдавался на усмотрение лечащего врача. Медиана времени до прогрессирования опухолевого процесса составила 3,4 мес в контрольной группе и 6,7 мес в группе комбинации с бевацизумабом. Медиана общей выживаемости — 13,3 и 16,6 мес соответственно. Различия в обоих случаях статистически достоверны [20].

Неоднозначные результаты получены в исследованиях, проведенных с целью определения эффективности бевацизумаба в лечении платиночувствительных рецидивов рака яичников (то есть в тех ситуациях, когда возврат болезни произошел более чем через 6 мес после окончания платиносодержащей ХТ первой линии). В исследовании OCEANS оценивалась эффективность комбинации карбоплатина и гемцитабина в сочетании с бевацизумабом и без него. Медиана времени до прогрессирования составила 12,4 мес в группе пациентов, принимавших бевацизумаб, и 8,4 мес в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). В отношении общей выживаемости достоверных различий не получено (33,6 и 32,9 мес соответственно,  $p = 0,65$ ) [21]. В исследовании GOG 0213, проведенном у той же категории пациенток (платиночувствительные рецидивы), бевацизумаб изучался в комбинации с паклитакселом и карбоплатином. Контрольная группа получала только паклитаксел и карбоплатин. Достоверность различий в пользу комбинации с бевацизумабом также была получена только в отношении времени до прогрессирования опухолевого процесса (13,8 и 10,4 мес соответственно,  $p < 0,0001$ ). Различия в общей выживаемости в пользу

Таблица 1

**Эффективность бевацизумаба в лечении почечно-клеточного рака**

Схема лечения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
AVOREN (n=641)			
Бевацизумаб + IFN $\alpha$ *	30,6**	10,2**	23,3
Плацебо + IFN $\alpha$	12,4	5,4	21,3
CALGB (n=732)			
Бевацизумаб + IFN $\alpha$	25,5**	8,5**	18,3
Плацебо + IFN $\alpha$	13,1	5,2	17,4

\* IFN $\alpha$  — альфа-интерферон.

\*\* Различия статистически достоверны.

комбинации, содержащей бевацизумаб, были не только более существенными (медиана 46,2 против 42,2 мес), но и статистически недостоверными ( $p=0,56$ ) [22].

Два основных рандомизированных исследования применения бевацизумаба в первой линии лечения пациенток, страдающих распространенным раком яичников, также не в полной мере оправдали ожидания. В исследовании GOG-0218 сравнивалась эффективность комбинации карбоплатина и паклитаксела с добавлением бевацизумаба и без него. При этом бевацизумаб в дозе 15 мг на 1 кг массы тела использовали в двух разных режимах: в одной группе после 6 курсов ХТ с бевацизумабом препарат назначался в режиме поддерживающей монотерапии до 15 мес; в другой — после 6 курсов «индукционной» терапии лечение бевацизумабом прекращалось. Медиана времени до прогрессирования составила 10,3 мес в контрольной группе, 11,2 мес в группе пациенток, получающих «короткое» лечение бевацизумабом, и 14,1 мес в группе, в которой бевацизумаб применялся в «поддерживающем» режиме. Статистическая достоверность различий была достигнута между первой и третьей группами. Значимого увеличения общей выживаемости при использовании бевацизумаба не выявлено [23].

В исследовании ICON7 оценивалась эффективность бевацизумаба в дозе 7,5 мг на 1 кг массы тела, включенного в стандартную схему лечения рака яичников карбоплатином и паклитакселом. Рандомизация проводилась 1:1, в группе пациенток, получавших бевацизумаб, после 6 курсов комбинированной ХТ продолжали «поддерживающую» терапию бевацизумабом в режиме монотерапии (12 введений каждый 21-й день). Выживаемость без прогрессирования была достоверно выше в группе бевацизумаба, однако в абсолютных числах еще ниже, чем в исследовании GOG-0218: медиана — 21,8 против 20,3 мес в группе пациенток, получавших стандартную ХТ ( $p=0,04$ ). Различий в общей выживаемости не обнаружено [24].

В обоих исследованиях эффективности бевацизумаба в первой линии лечения рака яичников было обнаружено, что преимущество антиангиогенной терапии проявляется в группах пациенток с неблагоприятными прогностическими факторами, основными из которых были асцитная форма в исследовании GOG-0218

и IV стадия по критериям FIGO (либо III стадия при наличии резидуальной опухоли более 1 см после хирургической циторедукции). Целесообразность назначения бевацизумаба в ситуации «стандартного» риска на сегодня более чем сомнительна. Наибольший уровень доказательности имеет применение бевацизумаба в лечении платинорезистентных рецидивов. При этом следует помнить о достаточно большом числе перфоративных осложнений, требующих экстренных хирургических вмешательств.

**Немелкоклеточный рак легкого.** Доклинические исследования, а также первые этапы клинических испытаний позволили предположить, что бевацизумаб обладает высокой активностью в отношении немелкоклеточного рака легкого. Значительное количество легочных кровотечений, включая фатальные, у пациентов с плоскоклеточным раком легкого исключили эту форму из дальнейших исследований. Ключевым исследованием эффективности бевацизумаба в лечении немелкоклеточного неплакоклеточного распространенного рака легкого стало рандомизированное исследование E4599, в котором оценивалась эффективность включения бевацизумаба в дозе 15 мг на 1 кг массы тела к стандартной схеме лечения немелкоклеточного рака легкого — карбоплатин плюс паклитаксел. Преимущество бевацизумаб-содержащей ХТ было доказано по всем основным критериям эффективности — объективному ответу (35 против 15%,  $p<0,001$ ), времени до прогрессирования опухолевого процесса (медиана — 6,2 против 4,5 мес,  $p<0,001$ ), общей выживаемости (медиана — 12,3 против 10,3 мес,  $p=0,003$ ). Исследование стало первым, в котором была превышена годовая медиана выживаемости в лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого [25].

Были и другие исследования со схожим дизайном, наиболее крупным из которых явилось BO17704 (AVAiL), в котором контрольная группа получала ХТ по схеме цисплатин плюс гемцитабин, а в двух других к указанной ХТ добавлялся бевацизумаб в дозе соответственно 7,5 и 15 мг на 1 кг массы тела. Статистически значимые различия в пользу бевацизумаб-содержащей ХТ были достигнуты в отношении непосредственного эффекта и времени до прогрессирования опухолевого процесса. Различий в общей выживаемости (она превысила 13 мес во всех трех группах) не было, что объяснили

особенностями лечения второй линии, которое получали более 60% пациентов в каждой из групп [26].

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в ХТ немелкоклеточного неплоскоклеточного рака легкого, бевацизумаб остается препаратом выбора в тех ситуациях, когда отсутствуют специфические «драйверные» мутации, позволяющие использовать другие таргетные лекарственные средства, то есть в большинстве случаев.

Интересные результаты опубликованы в 2018 г. в отношении сочетания бевацизумаб-содержащей ХТ с иммунотерапией атезолизумабом (исследование IMpower 150). Основные показатели эффективности приведены в табл. 2. Принципиально новый подход позволил значительно повысить как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость [27].

**Глиобластома.** Высококлеточная опухоль головного мозга — глиобластома отличается крайне высокой степенью васкуляризации и высоким содержанием фактора роста эндотелия (VEGF). Теоретические предпосылки эффективности антиангиогенной терапии стали причиной многочисленных клинических исследований. Изучалось преимущественно действие препарата в лечении рецидивов после стандартного химиолучевого лечения. Ключевым (регистрационным для FDA) стало рандомизированное исследование EORTC 26101, в котором бевацизумаб применялся в комбинации с ломустинном (контрольная группа получала ломустин в монотерапии). Медиана вре-

мени до прогрессирования составила 4,2 мес в группе, получавшей бевацизумаб, против 1,5 мес в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Различий в общей выживаемости не было — 9,1 против 8,6 мес ( $p = 0,65$ ) [28]. Кокрановский обзор, представляющий собой метаанализ 10 рандомизированных исследований, включавших в общей сложности 3595 пациентов, не выявил преимуществ в общей выживаемости [29]. Влияние антиангиогенной терапии на качество жизни пациентов с глиобластомой признано неопределенным. Более того, существует предположение, что бевацизумаб, снижая проницаемость гематоэнцефалического барьера для контрастного вещества, используемого при КТ/МРТ-исследованиях, может таким образом обуславливать положительную рентгенологическую динамику без реального улучшения со стороны опухолевого процесса [30].

**Рак шейки матки.** Добавление бевацизумаба к стандартным режимам ХТ позволило сделать заметный шаг вперед в лечении рецидивного/метастатического рака шейки матки. В исследовании GOG240 режимы ХТ цисплатином плюс паклитаксел и топотекан плюс паклитаксел применялись с бевацизумабом в дозе 15 мг на 1 кг массы тела и без бевацизумаба. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1:1:1.

В группе пациенток, получавших бевацизумаб-содержащую терапию, были достоверно выше как показатели выживаемости, так и объективный эффект (табл. 3).

Характер рецидивирования и прогрессирования рака шейки матки, а также то, что у большинства пациенток ранее проводилась лучевая

Таблица 2

**Эффективность бевацизумаб-содержащей ХТ в комбинации с атезолизумабом**

Схема лечения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
ХТ+бевацизумаб+атезолизумаб (n=356)	63,5	8,3*	19,2*
ХТ+бевацизумаб (n=336)	48,0	6,8	14,7

\*Различия статистически достоверны.

Таблица 3

**Эффективность бевацизумаба в лечении рака шейки матки**

Схема лечения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
ХТ+бевацизумаб (n=227)	49*	8,2*	16,3*
ХТ (n=225)	36	6,0	13,3

\* Различия статистически достоверны.

терапия на таз/парааортальную зону, привели к тому, что значительная доля осложнений была связана с образованием свищей (15% в группе бевацизумаба и 1% в контрольной группе). Однако в отличие от перфоративных осложнений у пациенток, получавших бевацизумаб при рецидивном раке яичников, образование свищей ни в одном случае не стало причиной экстренных хирургических вмешательств либо септических осложнений [31].

Другими препаратами, воздействующими непосредственно на фактор роста эндотелия (VEGF) и экстрацеллюлярную часть его рецептора (VEGFR), являются афлиберцепт (ziv-aflibercept) и рамуцирумаб.

В онкологической практике единственным показанием для афлиберцепта является метастатический колоректальный рак. В исследовании VELOUR препарат назначался в дозе 4 мг на 1 кг массы тела во второй линии лечения метастатического колоректального рака вместе с комбинацией FOLFIRI (5-флюороурацил, лейковорин, иринотекан) после прогрессирования на фоне оксалиплатин-содержащей ХТ. Пациенты контрольной группы получали только лечение по схеме FOLFIRI (табл. 4).

В группе пациентов, получавших афлиберцепт, были достоверно выше как показатели выживаемости, так и объективный эффект. Следует отметить, что разница в абсолютных значениях невелика и сопоставима с аналогичными показателями, полученными в исследовании ML18147, в котором оценивалась эффективность продолжения лечения бевацизумабом после прогрессирования на фоне бевацизумаб-содержащей терапии первой линии.

Другими словами, целесообразность продолжительного воздействия на ангиогенез очевидна, а выбор препарата для этого должен основываться на стоимости лечения и его токсичности [32].

Рамуцирумаб, последний препарат рассматриваемой группы, применяется в лечении метастатического колоректального рака, рака желудка и немелкоклеточного рака легкого.

Эффективность рамуцирумаба во второй линии лечения метастатического колоректального рака оценивалась в исследовании RAISE. Рамуцирумаб назначался во второй линии лечения метастатического колоректального рака вместе с комбинацией FOLFIRI (5-флюороурацил, лейковорин, иринотекан) после прогрессирования на фоне оксалиплатин- и бевацизумаб-содержащей ХТ (табл. 5) [33].

Как и в исследовании VELOUR, различия достоверны, но невелики в абсолютных цифрах и также говорят о необходимости продолжения антиангиогенной терапии при прогрессировании на фоне бевацизумаба. При этом вопрос преимущества рамуцирумаба перед бевацизумабом остается открытым, поскольку прямого сравнения не было, а с позиций стоимости и токсичности продолжение лечения бевацизумабом со сменой режима ХТ представляется предпочтительным.

Вероятно, наибольший интерес представляет применение рамуцирумаба в терапии распространенного рака желудка — в силу ограниченности наших возможностей в лечении данной патологии. Исследование REGARD [34] продемонстрировало эффективность препарата во второй линии ХТ в сравнении

Таблица 4

**Эффективность афлиберцепта в лечении колоректального рака**

Схема лечения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
FOLFIRI+ziv-aflibercept (n=612)	19,8*	6,90*	13,50*
FOLFIRI (n=614)	11,1	4,67	12,06

\*Различия статистически достоверны.

Таблица 5

**Эффективность рамуцирумаба в лечении колоректального рака**

Схема лечения	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
FOLFIRI+рамуцирумаб (n=536)	5,7*	13,3*
FOLFIRI+плацебо (n=536)	4,5	11,7

\*Различия статистически достоверны.

с плацебо, однако значительно больший интерес представляют результаты исследования RAINBOW. В этом крупном рандомизированном исследовании рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом назначался при прогрессировании на фоне ХТ первой линии. Контрольная группа пациентов получала монотерапию паклитакселом. Добавление рамуцирумаба позволило достоверно повысить эффективность лечения как в плане объективного ответа, так и в плане показателей выживаемости (табл. 6) [35].

Наконец, в исследовании REVEL выявлено достоверное увеличение показателей выживаемости при применении рамуцирумаба во второй линии ХТ распространенного немелкоклеточного рака легкого в комбинации с доцетакселом в сравнении с доцетакселом в монорежиме — увеличение медианы времени до прогрессирования с 3,0 до 4,5 мес ( $p < 0,001$ ) и медианы общей выживаемости с 9,1 до 10,5 мес ( $p = 0,024$ ) [36].

Появление рамуцирумаба и афлиберцепта стало шагом вперед в клинической практике, однако по своим масштабам значительно уступающим тем сдвигам, которые были достигнуты благодаря бевацизумабу. Воздействие на рецептор эндотелиального фактора роста и его лиганд теряет свою привлекательность в качестве направления научного поиска. На сегодня более перспективным представляется воздействие на дальнейший путь передачи пролиферативного сигнала эндотелиальной клетки — рецепторные тирозинкиназы [37]. Но это тема отдельного разговора.

Таким образом, прошло 15 лет с момента появления в клинической практике бевацизумаба — первого таргетного препарата, избирательно воздействующего на ангиогенез. Накопленный опыт, результаты многочисленных исследований подтверждают высокую эффективность как самого препарата, так и избранной мишени. В полной ли мере бевацизумаб оправдал возлагавшиеся на него на-

дежды? Скорее, нет. Заявленный механизм действия не позволяет объяснить то, что препарат малоэффективен в монорежиме, то, что препарат неэффективен в качестве адъювантной терапии, то, что существует ряд опухолей, при которых бевацизумаб не показал улучшения результатов лечения. Необъяснимы также неудачи попыток совместного применения бевацизумаба с другими моноклональными антителами. Основное на сегодня объяснение: эффективность препарата связана не столько с редукцией новообразованных опухолевых сосудов, сколько с их «нормализацией». «Незрелая», хаотичная структура сосудов опухоли, особенно на уровне микроциркуляции, приводит к неравномерности кровоснабжения с появлением участков отека, гипоксии, некроза, способствуя торможению и остановке пролиферации опухолевых клеток в этих зонах с развитием резистентности таких клеток к химиотерапевтическим препаратам. Применение бевацизумаба, способствуя упорядочению сосудистой сети, улучшает доступ цитостатиков к опухоли, повышая тем самым эффективность противоопухолевой терапии [3, 38]. Таким образом, бевацизумаб играет не столько самостоятельную роль, сколько является «вспомогательным» компонентом системной ХТ. Тем не менее, независимо от механизма действия, роль препарата в современной онкологической практике трудно переоценить.

С другой стороны, достигнутые клинические результаты, вчера казавшиеся блестящими, сегодня, на фоне дальнейшего прогресса молекулярной биологии и появления принципиально новых противоопухолевых препаратов, перешли в разряд привычного, «стандартного» лечения. При этом сама мишень — ангиогенез — продолжает оставаться предметом научного поиска и разработки принципиально новых таргетных препаратов, призванных повысить эффективность лечения злокачественных новообразований.

Таблица 6

**Эффективность рамуцирумаба в лечении распространенного рака желудка**

Схема лечения	Объективный ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
Паклитаксел + рамуцирумаб (n=330)	28*	4,4*	9,6*
Паклитаксел (n=335)	16	2,9	7,4

\*Различия статистически достоверны.

**Контактная информация:**

Ермаков Николай Борисович — к. м. н.,  
начальник отдела клинических испытаний.  
Республиканский научно-практический центр онкологии  
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.  
Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район.  
Сл. тел. +375 17 389-96-13.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Э. А. Ж., Н. Б. Е.  
Сбор и обработка материала: Н. Б. Е., М. А. Б.  
Написание текста: Н. Б. Е.  
Редактирование: Э. А. Ж.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Folkman J. *What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?* *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82(1): 4—7.
2. Kim K. J., Li B., Winer J., Armanini M. et al. *Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo.* *Nature.* 1993; 362(6423): 841—44.
3. Имянитов Е. Н. *Ангиогенез как мишень для противоопухолевой терапии. Современная онкология.* 2014; 2: 28—33. [Имянитов Е. Н. *Angiogenesis as a target for cancer therapy. Sovremennaya onkologiya.* 2014; 2: 28—33 (in Russian)]
4. Bergers G., Benjamin L. E. *Tumorigenesis and the angiogenic switch.* *Nat. Rev. Cancer.* 2003; 3(6): 401—10.
5. Rosen L. *Antiangiogenic strategies and agents in clinical trials.* *Oncologist.* 2000; 5(Suppl. 1): 20—7.
6. Carter S. K. *Clinical Strategy for the development of angiogenesis inhibitors.* *Oncologist.* 2000; 5(Suppl. 1): 51—4.
7. Wagner A., Arnold D., Grothey A. et al. *Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer.* *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 8(3): CD005392.
8. Kieran M. W., Kalluri R., Cho Y. J. *The VEGF pathway in cancer and disease: responses, resistance and the path forward.* *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2(12): a006593.
9. Ferrara N., Hillan K. J., Gerber H. P., Novotny W. *Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer.* *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3(5): 391—400.
10. U. S. Food and Drug Administration. *Center for drug evaluation and research. Avastin (bevacizumab) injection, for intravenous use. Highlights of prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125085s323lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125085s323lbl.pdf).*
11. Kabbinar F. F., Schulz J., McCleod M. et al. *Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial.* *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(16): 3697—705.
12. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.* *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(23): 2335—42.
13. Giantonio B. J., Catalano P. J., Meropol N. J. et al. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.* *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(12): 1539—44.
14. Saltz L. B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.* *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(12): 2013—9.
15. Botrel T. E. A., Clark L. G. O., Paladini L., Clark O. A. C. *Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* *BMC Cancer.* 2016; 16(1): 677.
16. Bannoun J., Sastre J., Arnold D. et al. *Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2013; 14(1): 29—37.
17. Venook A. P., Niedzwiecki D., Lenz H. J. et al. *Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial.* *JAMA.* 2017; 317(23): 2392—401.
18. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial.* *Lancet.* 2007; 370(9605): 2103—11.
19. Rini B. I., Halabi S., Rosenberg J. E. et al. *Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206.* *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(13): 2137—43.
20. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial.* *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(13): 1302—8.
21. Aghajanian C., Blank S. V., Goff B. A. et al. *OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.* *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(17): 2039—45.
22. Coleman R. L., Brady M. F., Herzog T. J. et al. *Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 779—91.
23. Burger R. A., Brady M. F., Bookman M. A. et al. *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer.* *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(26): 2473—83.
24. Perren T. J., Swart A. M., Pfisterer J. et al. *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer.* *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(26): 2484—96.
25. Sandler A., Gray R., Perry M. C. et al. *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer.* *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(24): 2542—50.
26. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P. et al. *Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL).* *Ann. Oncol.* 2010; 21(9): 1804—9.
27. Socinski M. A., Jotte R. M., Cappuzzo F. et al. *Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC.* *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(24): 2288—301.
28. Wick W., Gorlia T., Bendszus M. et al. *Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma.* *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(20): 1954—63.

29. Ameratunga M., Pavlakis N., Wheeler H. et al. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 11: CD008218.
30. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. Version 1. 2019 March 5, 2019.* Available at: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf).
31. Zigelboim I., Wright J. D., Gao F. et al. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(1): 64—8.
32. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(28): 3499—506.
33. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A. L. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 499—508.
34. Fuchs C. S., Tomasek J., Yong C. J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 383(9911): 31—9.
35. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1224—35.
36. Garon E. B., Ciuleanu T. E., Arrieta O. et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 384(9944): 665—73.
37. Zhao Y., Adjei A. A. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist.* 2015; 20(6): 660—73.
38. Ellis L. M. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin. Oncol.* 2006; 33(5 Suppl. 10): S1—7.

Поступила 24.05.2019.

Принята к печати 27.09.2019.



<sup>1</sup>В. Ю. ЗЕМКО, <sup>1</sup>В. К. ОКУЛИЧ, <sup>2</sup>А. М. ДЗЯДЗЬКО

## ОПЫТ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь,  
Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить эффективность ингаляционного применения антибактериальных лекарственных средств в лечении тяжелых пневмоний.

**Материал и методы.** Проведено комплексное обследование и лечение 24 пациентов с тяжелой двусторонней полисегментарной пневмонией. Средний возраст пациентов —  $55,7 \pm 14,5$  года. Разработан метод ингаляционного введения антибактериальных лекарственных средств пациентам, дышащим спонтанно через трахеостомическую или эндотрахеальную трубку, основанный на введении лекарственного средства в трахеостомическую либо эндотрахеальную трубку в область карины трахеи через аспирационный катетер.

**Результаты.** Разработанный метод использован как дополнение к комплексной интенсивной терапии пациентов, получавших антибактериальные лекарственные средства внутривенно. После выделения *P. aeruginosa* и рентгенологически подтвержденной двусторонней полисегментарной пневмонии к основной схеме антибактериальной терапии добавляли коллистиметат натрия в дозе 2 млн МЕ 3 раза в сутки ингаляционно согласно разработанному способу ингаляционного введения антибактериальных лекарственных средств для лечения острых воспалительных заболеваний органов дыхания. Эффективность применяемого метода оценивали по динамике температуры, лабораторных данных, рентгенологической картине и анализам микробиологического исследования. На 6-е сутки у пациентов, получавших антибактериальные лекарственные средства как внутривенно, так и ингаляционно, отмечена положительная динамика рентгенологических показателей, нормализовались температура ( $p=0,019$ ), содержание лейкоцитов в крови ( $p=0,035$ ), получены отрицательные результаты микробиологического исследования мокроты, в то время как СОЭ и лейкоцитарная формула значимо не различались ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Первый опыт применения способа ингаляционного введения антибактериальных лекарственных средств, основанного на их введении через трахеостомическую либо эндотрахеальную трубку в область карины трахеи через аспирационный катетер, показал достаточно высокую эффективность его применения при тяжелой пневмонии.

**Ключевые слова:** ингаляционные лекарственные средства, респираторные инфекции, коллистиметат натрия, тяжелые пневмонии.

**Objective.** To study effectiveness of inhaled antibacterial drugs in the treatment of severe pneumoniae.

**Materials and methods.** A comprehensive examination and treatment of 24 patients with severe bilateral polysegmental pneumonia was performed. The patient's mean age was  $55.7 \pm 14.5$  years. The offered method of inhalation antibiotics administration to a patient breathing spontaneously through a tracheostomy or an endotracheal tube was based on introducing the antibiotic into the tracheostomy or the endotracheal tube into carina area of the trachea through an aspiration catheter.

**Results.** The method was used as a supplement to the complex intensive therapy of patients receiving intravenous antibacterial drugs. After *P. aeruginosa* isolation, colistate was added to the basic regime by 2 mln ME 3 times a day inhaled through the tracheostomy tube according to proposed method of the inhalation antibiotics administration within the antibacterial therapy main scheme. The temperature dynamics, laboratory data, X-ray picture and microbiological analysis were evaluated as a marker of the applied method efficiency. A positive X-ray dynamics, the temperature ( $p=0.019$ ) and ESR ( $p=0.011$ ) values decrease, normalized leukocyte counts ( $p=0.035$ ) and the microbiological sputum examination negative results while ESR and leukocyte formula not differing significantly ring ( $p<0.05$ ) were observed in 6 days.

**Conclusion.** The first experience of administrating inhalation antibiotics showed their rather high efficiency in the severe pneumoniae treatment.

**Key words:** inhalation drugs, respiratory infections, colistin, severe pneumonia.

HEALTHCARE. 2020; 3: 46—50.

EXPERIENCE OF INHALATION USE OF ANTIBACTERIAL MEDICINES IN TREATMENT OF SEVERE PNEUMONIAE

V. Yu. Ziamko, V. K. Okulich, A. M. Dzyadzko

Основной проблемой лечения нозокомиальной пневмонии является плохое проникновение в легкие внутривенно введенных антибактериальных лекарственных средств. Сложившиеся на протяжении ряда лет принятые подходы преимущественного использования парентеральных антибактериальных лекарственных средств не позволяют создать адекватную бактерицидную концентрацию в легочной ткани и приводят к увеличению резистентности микроорганизмов [1, 2]. Появление новых методов доставки лекарственных средств непосредственно в очаг поражения, в том числе в органы дыхания, способствует поддержанию их адекватной концентрации, поэтому применение ингаляционных антибактериальных лекарственных средств является одним из перспективных направлений в борьбе с нозокомиальной пневмонией. По данным S. Ehrmann и соавт., 99% врачей отделений реанимации используют ингаляционный способ введения лекарственных средств, из них 43% применяют небулайзеры (55% — струйные, 44% — ультразвуковые, 14% — небулайзеры с вибрирующей пластиной) [3]. Более 40 лет применяют цефалоспорины, колистиметат натрия, тобрамицин и другие антибактериальные лекарственные средства ингаляционно с целью профилактики и лечения респираторных инфекций у различных категорий пациентов, однако технологии и методики их введения продолжают совершенствоваться [4, 5]. Использование современных небулайзеров позволяет доставить 50—70% дозы ингаляционного антибактериального средства непосредственно в очаг инфекции, достигнуть более высоких концентраций в мокроте по сравнению с внутривенным введением, что особенно важно при лечении инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, а также для предотвращения формирования резистентности и уменьшения риска развития системного токсического действия антибактериальных лекарственных средств вследствие их минимальной системной адсорбции [6—9]. В отделениях интенсивной терапии и реанимации, торакальной хирургии, пульмонологии большое распространение получили преимущественно ингаляционные формы колистиметата натрия [10] и аминогликозидов [11], эффективность которых в лечении респираторных инфекций неоспорима.

Большинство работ посвящено лечению инфекций верхних дыхательных путей, вызванных *A. baumannii*, которое сводится к использова-

нию колистиметата натрия как внутривенно, так и ингаляционно в комбинации с рифампицином. Колистиметат натрия также активен против *P. aeruginosa*, причем важную роль играет соблюдение суточной дозы колистиметата натрия — 9 млн МЕ. Доказано, что такая дозировка уменьшает смертность в 1,77 раза по сравнению с суточной дозой 3 млн МЕ [12].

Колистин, являясь пролекарством (колистиметат), должен подвергнуться гидролизу для активации, которая в свою очередь представляет собой довольно трудоемкий процесс с высвобождением формальдегида и бисульфитов. В ретроспективном исследовании M. Doshi, M. Tumbarello и соавт. было доказано, что комбинированное использование внутривенных в сочетании с ингаляционными формами антибактериальных лекарственных средств с титрованием доз, не превышающих допустимые, усиливает бактерицидный эффект колистиметата натрия, снижает неблагоприятные побочные эффекты и позволяет сократить длительность курса лечения, способствуя разрешению респираторного заболевания, вызванного мультирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий, переводу пациентов на самостоятельное дыхание, а также снижению летальности при тяжелой бактериальной пневмонии [13, 14].

Целью исследования являлось изучение эффективности ингаляционного применения антибактериальных лекарственных средств в лечении тяжелых пневмоний.

### Материал и методы

Проведено комплексное обследование и лечение 24 пациентов с тяжелой двусторонней полисегментарной пневмонией. Все пациенты проходили лечение в Витебской областной клинической больнице на базе реанимационно-анестезиологического отделения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа получала антибактериальные лекарственные средства только внутривенно, 2-я группа — внутривенно и ингаляционно. Мужчин было 11 (45,8%), женщин — 13 (54,2%). Средний возраст пациентов 1-й группы составил  $51,7 \pm 16,6$  [19; 75] года, 2-й группы —  $59,6 \pm 12,39$  [35; 76].

Разработанный метод ингаляционного введения антибактериальных лекарственных средств пациентам, дышащим спонтанно через трахеостомическую или эндотрахеальную

трубку, основан на их введении в трахеостомическую либо эндотрахеальную трубку в область карины трахеи через аспирационный катетер. Получена приоритетная справка о положительном решении предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Способ ингаляционного введения антибиотика» от 17.05.2018 № а20180105 [15].

Ингаляционное введение антибактериальных лекарственных средств осуществляли следующим образом. Предварительно в трахеостомическую либо эндотрахеальную трубку пациенту, дышащему через нее, подавали увлажненный кислород через носовые канюли со скоростью 4—6 л/мин в течение 10—15 мин для обеспечения адекватной оксигенации перед проведением санации трахеобронхиального дерева. Для восстановления проходимости дыхательных путей проводили аспирацию патологического содержимого из трахеобронхиального дерева с помощью вакуумного отсоса. Для этого аспирационный катетер вводили в трахеобронхиальное дерево до возникновения первого препятствия. При скоплении гноя, корок, возникновении ателектаза, аспирации желудочного содержимого и крови промывали трахеобронхиальное дерево. Для этого в просвет трахеостомической или эндотрахеальной трубки вводили 10 мл физиологического раствора, погружали аспирационный катетер на глубину 12—25 см до возникновения первого препятствия, а затем плавно поднимали на 1—2 см. Создавали вакуум и начинали санацию трахеобронхиального дерева, постепенно извлекая катетер. После санации вновь подавали увлажненный кислород через носовые канюли со скоростью 4—6 л/мин в течение 10 мин. Антибактериальное лекарственное средство предварительно разводили в физиологическом растворе. Дистальный конец аспирационного катетера помещали в область карины трахеи и через него вводили разведенное в физиологическом растворе антибактериальное средство шприцом для внутривенного введения.

Выполняемая процедура проста, доступна и относительно безопасна для исполнителя и пациента, а также не требует дорогостоящей аппаратуры. Разработанный способ направлен на лечение острых воспалительных заболеваний органов дыхания у пациентов, дышащих спонтанно через трахеостомическую или эндо-

трахеальную трубку в реанимационно-анестезиологическом отделении, палатах интенсивной терапии неврологического отделения. В качестве ингаляционного лекарственного средства использовали колистиметат натрия (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций, производство Трайпл-Фарм, Республика Беларусь).

Результаты проанализированы с использованием стандартных статистических методов в программах STATISTICA 10.0 и Excel. Нормальность распределения определяли на основе критерия Шапиро — Уилка. Данные представлены в виде медианы и значений 25—75 квартилей. Различия между двумя зависимыми группами по количественному признаку при непараметрическом распределении проводили с помощью теста Вилкоксона с учетом поправки Бонферони ( $p \times 6$ ), между несвязанными группами — с помощью теста Манна — Уитни. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [16].

### Результаты и обсуждение

Разработанный метод использовали как дополнение к комплексной интенсивной терапии пациентов, получавших антибактериальные лекарственные средства внутривенно. После выделения *P. aeruginosa* и рентгенологического подтверждения двусторонней полисегментарной пневмонии 11 пациентам к основной схеме антибактериальной терапии был добавлен колистиметат натрия в дозе 2 млн МЕ 3 раза в сутки ингаляционно в трахеостомическую трубку согласно предложенному способу ингаляционного введения антибактериального лекарственного средства для лечения острых воспалительных заболеваний органов дыхания.

Эффективность применяемого метода оценивали по изменению показателей температуры, лабораторных данных, рентгенологической картины и анализов микробиологического исследования. Динамика лабораторных показателей до и после применения способа ингаляционного введения колистиметата натрия для лечения тяжелой пневмонии представлены в таблице.

На 6-е сутки в группе пациентов, получавших антибактериальные лекарственные средства как внутривенно, так и ингаляционно, отмечена положительная динамика рентгенологических показателей, нормализовались температура

### Динамика лабораторных показателей до и после применения способа ингаляционного введения колистиметата натрия у пациентов с тяжелой пневмонией

Группа пациентов	Температура, °С	СОЭ мм/ч	Лейкоцитоз, 10 <sup>9</sup> /л	Палочкоядерные нейтрофилы, %
До лечения				
1-я	37,5 [37,0; 38,0]	24 [16; 55]	13,6 [9,9; 18,4]	9 [5,0; 11,0]
2-я	38,0 [37,4; 38,2]	36 [33; 53]	13,5 [9,4; 21,2]	18,5 [11,8; 21,5]
p	0,5	0,17	0,86	0,1
После лечения				
1-я	37,3 [37,3; 37,5]	45 [26; 56]	14,1 [10,1; 18,4]	9 [3,0; 11,0]
2-я	36,6 [36,6; 36,9]	21,5 [17,3; 30,3]	8,3 [7,1; 10,3]	7,5 [4,8; 11,0]
p	0,019	0,7	0,035	0,44

( $p=0,019$ ), содержание лейкоцитов ( $p=0,035$ ), получены отрицательные результаты микробиологического исследования мокроты, в то время как СОЭ и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы между группами пациентов значимо не различались ( $p>0,05$ ). Отсутствие достоверного различия СОЭ можно объяснить тем, что при выздоровлении происходит довольно длительное, до четырех недель, восстановление этого показателя до нормы. Все пациенты исследуемых групп выжили (показатель смертности от тяжелых пневмоний в республике, который составляет 8,7 на 100 000 населения) [17].

Ингаляционное введение колистиметата натрия целесообразно применять не только при развитии пневмонии, но и в качестве профилактической меры у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких более 2 сут, когда риск возникновения инфекционных осложнений увеличивается, поскольку антибактериальные лекарственные средства из раствора не всасываются в ткани. Поэтому существенного влияния на развитие устойчивых к противомикробным соединениям бактерий такие меры профилактики оказывать не должны [18].

Ингаляционные антибактериальные лекарственные средства обычно используются для лечения персистирующей инфекции дыхательных путей, вызванной *P. aeruginosa*, которая способствует повреждению легких у людей, особенно с муковисцидозом. Ингаляционное лечение антипсевдомональным антибактериальным лекарственным средством, вероятно, улучшает функцию легких и снижает частоту обострений [18]. По данным исследований, у пациентов с вентиляционно-ассоциированной пневмонией, вызванной полирезистентными патогенами, такими как *P. aeruginosa* или *A. baumannii*, которым назначали колистиметат натрия в дозе 5 млн МЕ ингаляционно 3 раза

в сутки, отмечалось клиническое излечение на 7—19-е сутки по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших только лекарственное средство для системного применения ( $p<0,05$ ) [19, 20].

Таким образом, первый опыт применения способа ингаляционного введения антибактериальных лекарственных средств, основанного на их введении через трахеостомическую либо эндотрахеальную трубку в область карины трахеи через аспирационный катетер, показал достаточно высокую его эффективность в лечении тяжелой пневмонии у пациентов, дышащих спонтанно через трахеостомическую или эндотрахеальную трубку. Данный способ можно использовать в клинической практике как дополнение к основной схеме лечения таких пациентов.

*Работа выполнена в рамках темы НИР «Системная воспалительная реакция при тяжелой бактериальной пневмонии: молекулярно-генетические механизмы патогенеза и их прогностическая роль в оценке эффективности антибактериальной терапии» договор с БРФФИ № M19M-028 от 02.05.2019.*

#### Контактная информация:

Земко Виктория Юрьевна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.  
Пр. Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск.  
E-mail: torinet@tut.by.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Ю. З., А. М. Д.  
Сбор и обработка материала: В. Ю. З.  
Статистическая обработка данных: В. Ю. З.  
Написание текста: В. Ю. З., В. К. О.  
Редактирование: А. М. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sievert D., Ricks P., Edwards J. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention,

- 2009—2010. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2013; 34(1): 1—14.
2. Bekaert M., Timsit J., Vansteelandt S. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A reappraisal using causal analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(10): 1133—9.
3. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferrazza Papa G. et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intens. Care Med.* 2013; 39(6): 1048—56.
4. Qian Q. A study to assess safety and efficacy of nebulized tobramycin in patients with bronchiectasis. National Library of Medicine, 2012. Available at: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01677403](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01677403).
5. Spencer S., Felix L., Milan S. et al. Oral versus inhaled antibiotics for bronchiectasis (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, Iss. 3. Art. No.: CD012579 DOI: 10.1002/14651858.CD012579.pub2.
6. Palmer L. B. Aerosolized antibiotics in the intensive care unit. *Clin. Chest Med.* 2011; 32(3): 559—74.
7. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Resp. Care.* 2007; 52(7): 866—84.
8. Ioannidou E., Siempos I., Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(6): 1216—26.
9. Hudson R., Olson B. Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections. *Future Med. Chem.* 2011; 3(13): 1663—77.
10. Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M. et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy.* 2010; 30(6): 562—84.
11. Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(8): 782—7.
12. Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51: 1987—94.
13. Doshi N., Cook C., Mount K. et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2013; 13(1): 45.
14. Tumbarello M., De Pascale G., Treccarichi E. et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest.* 2013; 144 (6): 1768—75.
15. Земко В. Ю., Гончаров А. В., Дзядзько А. М. Способ ингаляционного введения антибиотика: положительный результат предварительной экспертизы на выдачу патента № а20180105. Оpubл. 17.05.18. [Zemko V.Yu., Goncharov A.V., Dzyadzko A. M. Method for inhalation antibiotic administration: positive results of preliminary expertise for patient № а20180105 issuance. Opubl. 17.05.18. (in Russian)]
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Appliance of Statistica software. Moscow: MediaSfera, 2002. 312 s. (in Russian)]
17. Лаптева И. М., Крыжановский В. Л. Пневмонии тяжелого течения. *Медицинские новости.* 2004; 10: 25—36. [Lapteva I. M., Kryzhanovskiy V. L. Severe pneumonia. *Meditsinskie novosti.* 2004; 4: 25—36. (in Russian)]
18. Smith S., Rowbotham N., Regan K. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2018, Iss. 3. Art. No.: CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3.
19. Lu Q., Girardi C., Zhang M. et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intens. Care Med.* 2010; 36: 1147—55.
20. Lu Q., Luo R., Bodin L. et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology.* 2012; 117: 1335—47.

Поступила 14.10.2019.

Принята к печати 27.12.2019.



<sup>1</sup>А. Э. МУРЗИЧ, <sup>1</sup>О. А. СОКОЛОВСКИЙ, <sup>2</sup>Н. Н. ПОЛЕЩУК

## ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ВЗРОСЛЫХ

<sup>1</sup>РНПЦ травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Разработать комплексную классификацию остеонекроза головки бедренной кости у взрослых для улучшения возможности объективизации диагноза, выбора метода лечения и динамического наблюдения за пациентами.

**Материал и методы.** Проанализированы данные лабораторного и инструментального обследования 185 пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости в возрасте от 25 до 44 лет. Диагностику осуществляли с помощью рентгенографии тазобедренных суставов в прямой проекции и по Lauenstein, магнитно-резонансной томографии с анализом T1- и T2-взвешенных изображений, а также изображений, взвешенных по протонной плотности с жироподавлением.

**Результаты.** Предложены критерии комплексной классификации остеонекроза головки бедренной кости, включающей числовое и буквенное обозначение различных категорий признаков для систематизации изменений костных и мягкотканых структур тазобедренного сустава — коллапса остеохондральной пластинки, отека костного мозга, распространенности зоны демаркации, выраженности синовита тазобедренного сустава, локализации очага, а также этиопатогенетические критерии.

**Заключение.** Комплексная классификация остеонекроза головки бедренной кости обеспечивает своевременную и точную верификацию диагноза, четкое понимание степени поражения тазобедренного сустава, выбор тактики лечения и документальную регистрацию динамики заболевания.

**Ключевые слова:** некроз головки бедренной кости, МРТ, классификация.

**Objective.** To elaborate a complex classification for adult femoral head necrosis in order to improve objectivizing the diagnosis, the treatment method choice, and the patient dynamic follow-up.

**Materials and methods.** The results of the laboratory assays and instrumental examinations of 185 patients with the femoral head osteonecrosis aged 25 to 44 yrs were analyzed. The diagnosis was made by the hip joints x-ray data in the direct projection and after Lauenstein, the magnet resonance tomography analyzing T1- and T2-weighted images as well as the images weighted according to the proton density the fat suppressed.

**Results.** Certain criteria of the femoral head osteonecrosis classification including the digital and literal expressions for various signs categories intended for the femur osseous and soft tissue structures systematization such as the osteochondral plate collapse, marrow edema, demarcation zone spread, focus localization as well as the etiopathogenic criteria were proposed.

**Conclusion.** The femoral head osteonecrosis complex classification provides the diagnosis timely and accurate verification, clear understanding of the hip joint damage severity, the management tactics choice and the disease dynamics documentation.

**Key words:** femoral head osteonecrosis, MRT, classification.

HEALTHCARE. 2020; 3: 51—59.

SUBSTANTIATION OF COMPLEX FEMORAL HEAD NECROSIS CLASSIFICATION IN ADULTS

A. E. Murzich, O. A. Sokolovsky, N. N. Poleshchuk

Некроз головки бедренной кости (НГБК) является одной из наиболее частых патологий тазобедренного сустава у пациентов в возрасте 25—44 лет и характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием коллапса нагрузочной части головки бедра, ее деструкции и вторичного коксартроза. Мужчины болеют остеонекрозом головки бедра в 3 раза чаще женщин [1].

На сегодняшний день в Республике Беларусь проблема диагностики и лечения молодых па-

циентов с НГБК на ранних стадиях заболевания является сложной и до конца не разрешенной. Хирургическое органосохранное лечение на практике применяется в редких случаях. На поздней стадии остеонекроза методом выбора является лишь эндопротезирование тазобедренного сустава. В 2018 г. выполнено более 6000 таких операций. Если учесть, что по данным литературы на долю замены суставов при остеонекрозе приходится до 14,8% операций [2],

то можно предположить, что количество артропластик тазобедренного сустава по поводу остеонекроза головок бедер составило около 900 случаев. Поскольку данная патология затрагивает в основном молодое трудоспособное население, проблема ранней диагностики и лечения остеонекроза имеет большое социально-экономическое значение.

Трудности ранней диагностики и выбора рационального метода лечения остеонекроза головки бедра обусловлены большим разнообразием вариантов его течения. основополагающим моментом является выявление патогномичных признаков заболевания (постановка диагноза) и его дифференциация с учетом этиопатогенетических особенностей для системной оценки глубины выраженности дистрофического процесса, наличия репаративных и замещающих очаговых сайтов. Такие данные важны в плане выбора терапевтического, этиопатогенетического или хирургического лечения, включая рассмотрение вопроса о применении клеточных технологий. Это и обуславливает необходимость систематизации имеющихся и разработки новых критериев для классификации различных форм НГБК. Такая обновленная классификация будет способствовать упрощению выбора тактики лечения пациентов.

Существуют различные классификации остеонекроза. Первая постадийная система оценки рентгенологических признаков НГБК была разработана R. P. Ficat и J. Arlet в 1960 г. [3]. Она включает в себя 5 стадий заболевания (табл. 1).

Согласно классификации R. P. Ficat и J. Arlet, 0, I, II стадии являются ранними начальными —

на рентгенограмме крайне сложно выявить изменения. Стадии III и IV являются поздними, они характеризуют процесс, когда уже возник коллапс головки бедренной кости [4]. Однако данная систематика не учитывает этиопатогенетические факторы заболевания.

В 1984 г. после появления магнитно-резонансной томографии (МРТ) M. Steinberg и соавт. модифицировали классификацию R. P. Ficat и J. Arlet и представили ее в виде системы UPenn (University of Pennsylvania). Особенностью данной классификации является то, что в ней дана градация размера, степени поражения головки бедра от легкой до тяжелой [5]. Степень поражения головки определяли или процентным соотношением (повреждено менее 15%, 15—30%, более 30%), или величиной уплощения суставной поверхности (менее 2 мм, 2—4 мм, более 4 мм).

Значительную трудность при использовании предложенной классификации UPenn представляет корректная оценка исследуемых признаков. Субъективно оценка проводится по 3 степеням — легкой, умеренной и тяжелой. Однако при объективизации возникает неопределенность, так как нужно измерить фактическую величину зоны некроза костной ткани головки бедра. Объем некротического поражения необходимо выражать в процентах по отношению ко всему трехмерному размеру головки, а корректно выполнить анализ изображений можно лишь с помощью специального программного обеспечения.

При оценке симптома полумесяца на III стадии остеонекроза авторы рекомендуют выражать величину поражения в процентах

Таблица 1

### Классификация некроза головки бедренной кости по R. P. Ficat и J. Arlet

Стадия	Название	Характеристика
0	Доклиническая, дорентгенологическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• асимптоматическое течение («немое бедро»),</li> <li>• отсутствуют изменения на рентгенограмме,</li> <li>• могут быть признаки некроза контралатеральной головки</li> </ul>
I	Дорентгенологическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• болевой синдром,</li> <li>• отсутствуют изменения на рентгенограмме,</li> <li>• нечеткая/размытая трабекулярная структура головки бедра</li> </ul>
II	Предколлаптическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• болевой синдром,</li> <li>• на рентгенограмме признаки остеопении/остеосклероза,</li> <li>• головка сферична, симптом полумесяца</li> </ul>
III	Стадия коллапса	<ul style="list-style-type: none"> <li>• боль, хромота, ограничение движений,</li> <li>• на рентгенограмме признаки секвестрации и импрессии головки</li> </ul>
IV	Стадия остеоартрита, терминальная стадия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вторичные дегенеративные изменения в суставе,</li> <li>• сужение суставной щели, образование остеофитов,</li> <li>• деформация головки бедренной кости</li> </ul>

от длины всей суставной поверхности. Однако это весьма проблематично сделать из-за нечеткой выраженности контуров головки. Ряд технологических достижений, используемых для анализа изображений (МРТ и программное обеспечение), позволяют получить точные количественные данные. Однако информативность измерения критически зависит от обработки изображений и используемого протокола визуализации с достаточным разрешением [6]. Все эти недостаточно откорректированные процедуры затрудняют применение данных классификаций остеонекроза на практике.

Были предложены и другие классификации. Так, в 1986 г. ученые японского исследовательского комитета (Japanese Investigation Committee) разработали так называемую классификацию JIC [7]. Она описывает 3 типа поражения головки бедренной кости. Тип 1 характеризуется наличием в ней очага, ограниченного демаркационной линией; тип 2 — нарушением сферичности без демаркационной линии вокруг некротической зоны; тип 3 — наличием кистозных очагов в головке бедра. Впоследствии JIC-классификация была модернизирована и стала включать в себя 4 типа остеонекроза (А, В, С1 и С2). Оценка проводится на основании рентгенограммы в прямой проекции или коронарного МРТ-скана в Т1-взвешенном изображении [7]. Недостатком данной классификации является игнорирование многих ключевых аспектов патогенеза.

Еще одна классификация была предложена в 1991 г. Ассоциацией по изучению костного кровообращения — ARCO (Association Research Circulation Osseous) в Италии [8]. Классификация ARCO включает в себя 5 стадий заболевания. I и II стадии подразделяются на 3 типа: А (поражение менее 15% головки бедра), В (15—30%) и С (более 30%). Стадия III, характеризующаяся наличием коллапса головки, подразделяется на типы в зависимости от степени импрессии суставной поверхности верхнего полюса: А (< 2 мм), В (2—4 мм), С (>4 мм).

Величина поражения головки бедренной кости имеет большое значение для определения тактики лечения [9]. Одним из существующих способов является система, предложенная М. Kerboul [10] и модифицированная К. Н. Коо после начала применения МРТ [11]. Для расчета величины поражения измеряется переднезадний (на срединном коронарном МРТ-скане)

и латеральный (на срединном сагитальном МРТ-скане) углы поражения, которые образуются линиями, идущими из центра головки бедра к точкам, где зона некроза пересекает субхондральную кость. Общая величина дуги поражения определяется арифметической суммой двух углов. Авторы считали, что при величине дуги очага некроза менее 190° прогноз более благоприятный, чем при суммарном значении этого показателя более 240°.

В обзоре, проведенном М. А. Mont и соавт. в 2006 г., проанализированы 17 различных классификаций НГБК и показано, что 4 системы классификации (R. P. Ficat и J. Arlet, UPenn, JIC, ARCO) использовались в 85,4% зарегистрированных исследований [12]. Однако ни в одной из предложенных классификаций НГБК не учитываются столь важные параметры, как этиопатогенетические факторы, коморбидный фон, а также изменения мягкотканых структур тазобедренного сустава, вовлеченных в патологический процесс.

Учитывая вышеизложенное, считаем, что для более информативной классификации НГБК необходимо не только описать стадию заболевания, но и дать возможность врачу оценивать выраженность структурных изменений и динамику процесса. Анализ имеющихся работ показал, что существующие классификации, предложенные на основании данных рентгенографии, МРТ, КТ-обследования не выполняют этих требований. Особенности проявления остеонекрозов не входят в классификацию, предложенную R. P. Ficat и J. Arlet, ARCO, UPEN, JIC, что затрудняет верификацию и отнесение пациентов к определенной категории для выбора соответствующей терапии. Сложно провести дифференциальную диагностику НГБК с другими состояниями (кокситроз, коксит, опухоль). Более того, в последние годы в развитии костно-суставной патологии определенную роль отводят бактериальным и вирусным патогенам [13, 14].

Таким образом, в известных систематиках не учитываются новые научные этиопатогенетические данные, и часто случаи, отнесенные к одной и той же стадии заболевания согласно имеющимся интерпретациям, оказываются разными по этиологии, течению и инструментальным проявлениям. В связи с этим результаты обследования, используемые для выбора тактики лечения, часто несопоставимы друг с другом, требуется их унификация. Назрела

необходимость введения не только инструментальных, но и лабораторных критериев диагностики некроза НГБК для предварительной терапевтической, противомикробной или клеточной терапии.

Цель исследования — разработать комплексную классификацию некроза головки бедренной кости для улучшения возможностей объективизации диагноза, выбора оптимального метода лечения и последующего динамического наблюдения за пациентами.

### Материал и методы

Изучены данные обследования 185 пациентов с НГБК, которым оказывали амбулаторную или стационарную помощь в РНПЦ травматологии и ортопедии г. Минска в 2014—2018 гг. Средний возраст пациентов составил  $40 \pm 10$  лет, соотношение мужчин и женщин было 4:1, в 73% случаев заболевание носило двусторонний характер.

Для установления диагноза использовали алгоритм диагностики синовитов тазобедренного сустава, ассоциированных с некрозом головки бедренной кости согласно утвержденной инструкции по применению (рег. № 089-1116 от 14.04.2017). Из инструментальных методов диагностики выполняли рентгенографию обоих тазобедренных суставов в прямой проекции и по Lauenstein, МРТ.

Рентгенологическое обследование осуществляли на рентгеновских аппаратах Bucky Diagnost TH и Philips Digital Diagnost.

МРТ-исследование выполняли на томографе Avanto (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и сканере Intera (Philips) с напря-

женностью поля 1,0 Тл. Протокол МРТ у пациентов с НГБК включал T1-взвешенные изображения (T1-SE); изображения, взвешенные по протонной плотности с жироподавлением (FS PD-FSE); T2-взвешенные изображения (T2-SE или FSE-STIR (short tau inversion recovery)). При оценке степени репарации протокол дополнили последовательностью T1w с внутривенным контрастным усилением и подавлением жира. Сканирование проводили в трех плоскостях: аксиальной (ax), коронарной (cor), сагиттальной (sag) с добавлением косоаксиальных срезов по длинной оси шейки бедренной кости.

### Результаты и обсуждение

На основании анализа данных рентгенографии, МРТ тазобедренного сустава 185 пациентов с НГБК, оценки клинической симптоматики, анамнеза заболевания и результатов лабораторной диагностики нами предложены критерии для системной классификации остеонекроза головки бедренной кости «КОДСЛ-Э» у взрослых.

Разработанная система классификации НГБК включает в себя числовое и буквенное шифрование различных категорий признаков для обозначения изменений костных (головка бедра) и мягкотканых структур тазобедренного сустава (синовиальные сумки, периартикулярно расположенные мышцы, сухожилия, связки), а также этиопатогенетическую часть. Название «КОДСЛ-Э» состоит из заглавных букв оцениваемых признаков: коллапс (К), отек костного мозга (О), зона демаркации (Д), синовит тазобедренного сустава (С), локализация очага (Л) (табл. 2). Этиологический фактор развития

Таблица 2

Категории оцениваемых признаков «КОДСЛ-Э» классификации НГБК

Признак	Шифр	Категория			
		0	1	2	3
Коллапс	К	Нет	Признак серпа	<1 мм	≥2 мм
Отек костного мозга	О	Нет	Локальный	В пределах головки	В пределах шейки бедра
Зона демаркации	Д	Нет	Частично отграничивающая некроз	Полностью отграничивающая очаг некроза	—
Синовит тазобедренного сустава	С	Нет	Легкий с наличием избыточного выпота в пределах сустава	Выраженный с наличием выпота в синовиальных сумках	Периартрит
Локализация очага	Л	Не визуализируется	Медиальная 1/3 головки бедренной кости	Медиальные 2/3 головки	Больше, чем медиальные 2/3 головки

заболевания указывается в конце буквенно-цифрового обозначения.

Согласно данным, приведенным в табл. 2, всем оцениваемым признакам присваивали особую категорию в зависимости от выраженности имеющихся изменений. Для оценки локализации очага (шифр «Л») использовали данные о локализации очага некроза, взятые из ICS-классификации (рис. 1) с добавлением категории «0», когда очаг некроза не выявлялся (шифр «Л<sub>0</sub>»).

Нагрузочную поверхность головки бедренной кости определяли как зону, расположенную латеральнее перпендикуляра, проведенного из центра линии, соединяющей фигуру слезы и край вертлужной впадины [7], то есть часть головки, несущую вес тела человека при прямохождении.

Изменения в тазобедренном суставе классифицировали на основании оценки данных рентгенографии и МРТ. В разработанной классификации не использовали компьютерную томографию (КТ), поскольку, на наш взгляд, ее данные не имеют патогномоничных признаков, по которым можно было бы уточнить степень поражения и оценить динамику процесса. Кроме того, при использовании КТ в качестве метода динамического наблюдения имеет место воздействие ионизирующего излучения на организм пациента.

Для характеристики сферичности контура головки бедренной кости предложено использовать рентгенографию и определяемый по ее данным симптом «бильярдного шара». Потеря

сферичности, на наш взгляд, является патогномоничной характеристикой наступления коллапса головки бедра на рентгенограмме. Наиболее информативной является сравнительная рентгенограмма обоих тазобедренных суставов в проекции по Lauenstein. Головка бедра, не потерявшая свою сферичность на рентгенограмме в прямой проекции и Lauenstein, выглядит как сфера или бильярдный шар (положительный симптом «бильярдного шара»). Когда имеет место коллапс нагрузочной части головки, контур ее уплощается и линия, описывающая сферу с центром в середине головки, не совпадает с ее наружным контуром и следует проксимальней. При этом между контуром головки и контуром воображаемой сферы появляется пространство (отрицательный «симптом бильярдного шара»). На наш взгляд, тщательное сравнительное изучение сферичности контура головки бедренной кости с обеих сторон может помочь в диагностике некроза даже в тех ситуациях, когда качество рентгенограммы не позволяет выявить симптом полумесяца и нет возможности выполнить МРТ или РКТ (рис. 2).

Разработанная этиопатогенетическая часть классификации учитывает основные разделы Международной классификации болезней, касающиеся остеонекроза головки бедра с включением дополнительных факторов, установленных в нашем исследовании при лабораторном и инструментальном обследовании пациентов [13].

Этиопатогенетически выделяем следующие разновидности остеонекроза.

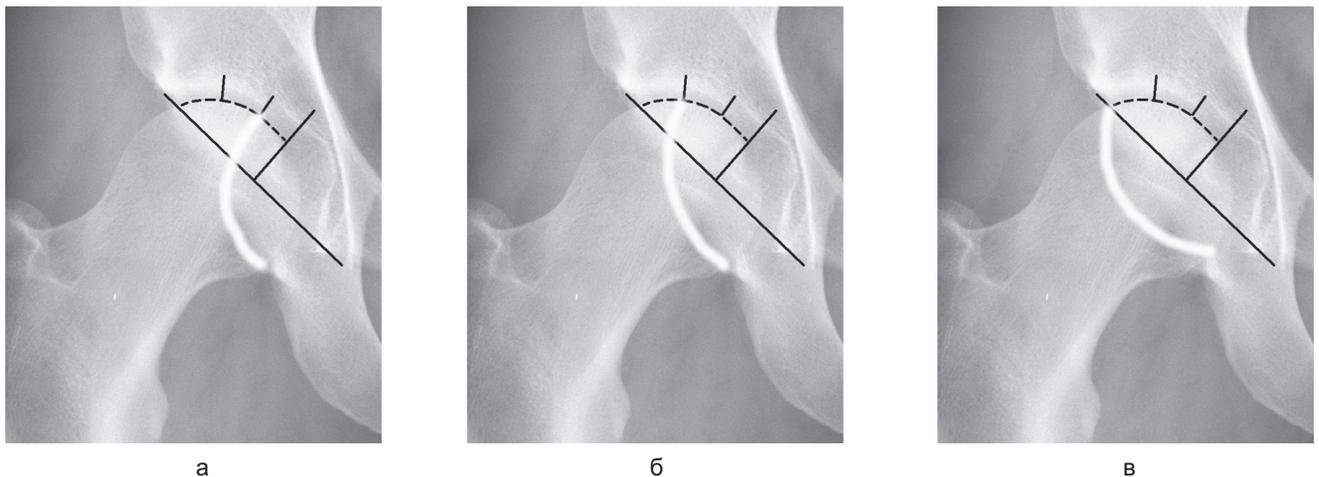


Рис. 1. Оценка остеонекроза головки бедра по локализации очага (нагрузочная зона обозначена пунктиром):

- а — поражение категории Л<sub>1</sub>, занимает медиальную 1/3 головки;
- б — категория Л<sub>2</sub> занимает медиальные 2/3 головки;
- в — категория Л<sub>3</sub> занимает больше, чем медиальные 2/3 нагрузочной части головки, распространяясь латеральнее края вертлужной впадины

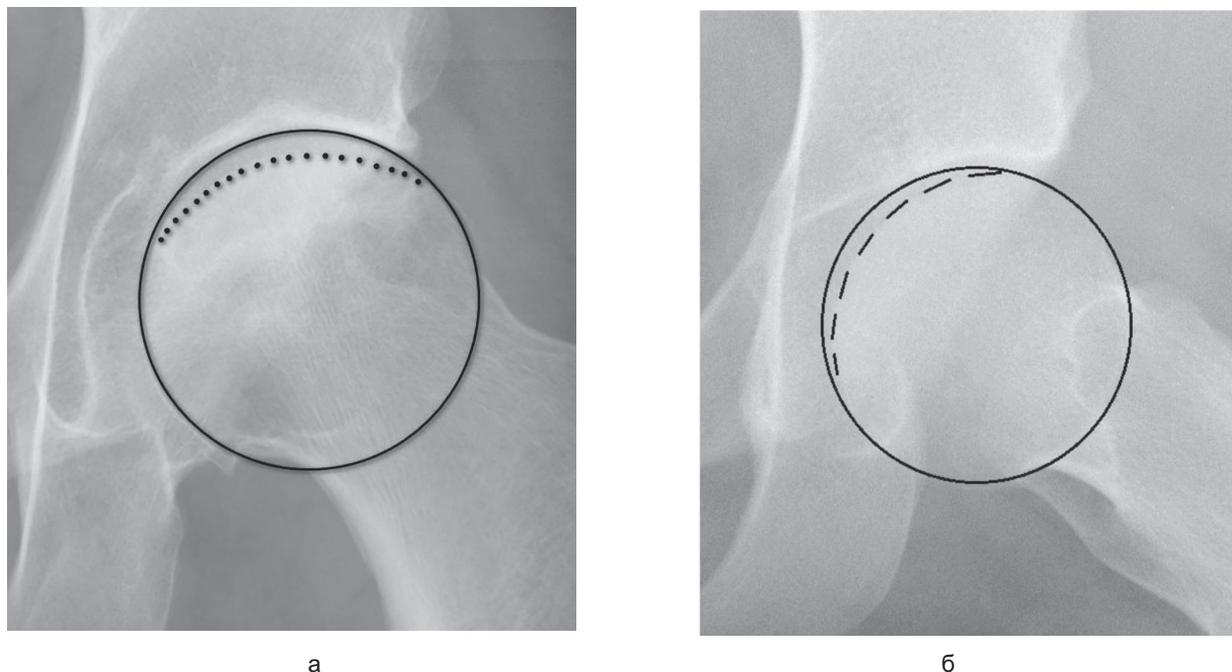


Рис. 2. Рентгенограммы тазобедренного сустава при остеонекрозе головки бедренной кости. Нарушение сферичности головки, коллапс более 2 мм; сплошной линией обозначен воображаемый контур сферы, пунктиром — контур колабированной головки  
а — рентгенограмма в прямой проекции; б — рентгенограмма в положении по Lauenstein

1. Асептический (аваскулярный) — без обнаружения каких-либо патогенов.

1.1. Ассоциированный с первичными заболеваниями человека (сахарный диабет, коагулопатии, гемофилия, гемоглобинопатии, заболевания крови, гиперурикемия, перенесенные травмы и т. д.).

1.2. Ассоциированный с медицинскими и инструментально-клиническими манипуляциями (гемодиализ, трансплантация органов, гипоксигенация, рентгеновское и ионизирующее излучение, лекарственно-индуцированный и т. д.).

1.3. Идиопатический.

2. Ассоциированный с внутриклеточными бактериально-вирусными патогенами (хламидия, микоплазма, уреоплазма, вирус семейства *Herpesviridae* и др.).

3. Ассоциированный с воспалительным процессом на фоне выраженной лимфоцитарной реакции (септический остеонекроз на фоне гнойного коксита).

**Клинический пример 1.** Пациент Д., 36 лет, обратился 29.03.2016 в клинику РНПЦ травматологии и ортопедии с жалобой на боли в правом тазобедренном суставе. Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациента согласно разработанной инструкции по применению («Алгоритм диагностики синовитов тазобедренного сустава, ассоцииро-

ванных с некрозом головки бедренной кости»). По результатам иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлены признаки хламидийной инфекции. По данным МРТ установлены признаки НГБК в виде отека костного мозга головки и шейки бедра, начальных явлений формирования демаркационной зоны очага некроза (рис. 3). Согласно предложенной классификации остеонекроза данный случай был классифицирован как  $K_0O_3D_1C_0L_0$ , ассоциированный с хламидийной инфекцией.

Пациенту провели курс консервативного лечения: разгрузка сустава, противовоспалительное и антимикробное лечение с контрольными ИФА и ПЦР-обследованием, которые показали элиминацию микроорганизмов из урогенитального тракта. Через 1 год после курса лечения отмечены значительное улучшение клинического состояния пациента, а также положительная динамика по данным МРТ. Отек костного мозга головки и шейки бедра, признаки формирования демаркационной зоны регрессировали, о чем свидетельствовали данные МРТ в режимах T1, T2, STIR (рис. 4). Имеющаяся положительная динамика течения заболевания выражена в виде буквенно-цифровой комбинации предложенной классификации как  $K_0O_0D_0C_0L_0$ . Оперативного лечения удалось

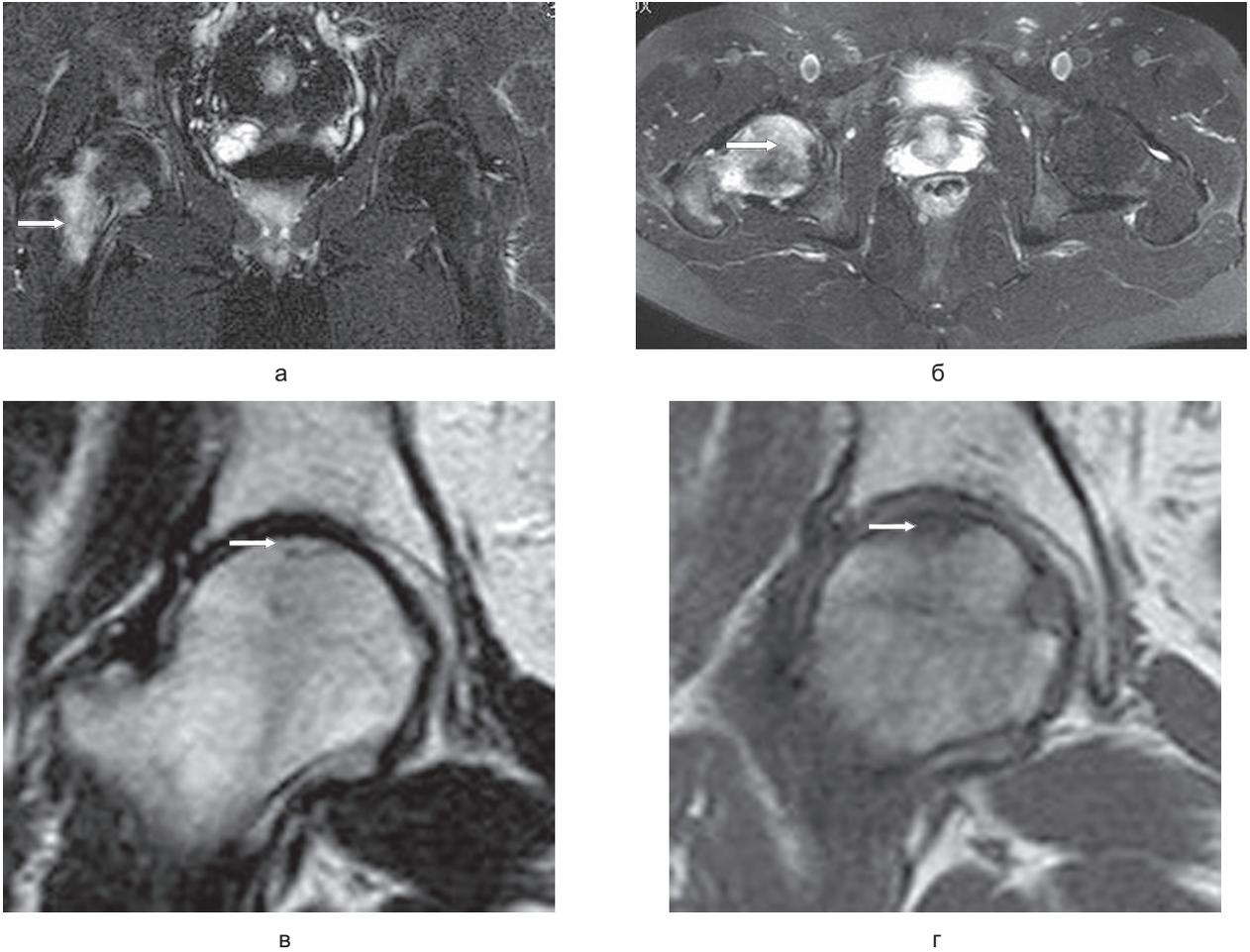


Рис. 3. МР-томограммы тазобедренных суставов пациента Д. с остеонекрозом головки левой бедренной кости:  
а, б — STIR cor (зона отека костного мозга отмечена стрелками);  
в — T2 cor; г — T1 cor (зона демаркации отмечена стрелками)

избежать за счет полученного эффекта от консервативной терапии.

**Клинический пример 2.** Пациентка Ч., 21 год, обратилась в РНПЦ травматологии и ортопедии 21.12.2017 с жалобами на боли в левом тазобедренном суставе. В анамнезе имелся инсулинозависимый сахарный диабет. По данным обследования у пациентки выявили импрессию передневерхней части головки, отек костного мозга головки и шейки бедра с нали-

чием демаркационной линии очага некроза, синовит (рис. 2, 5). Данный случай классифицировали как  $K_2O_3D_2C_1L_3$  на фоне сахарного диабета. 04.01.2018 пациентке проведено хирургическое лечение — минимально инвазивная декомпрессия очага некроза головки бедра, костная аутопластика. Через 1 год после операции по данным МРТ отек костного мозга головки и шейки бедра регрессировал, однако наблюдалось прогрессирование коллапса

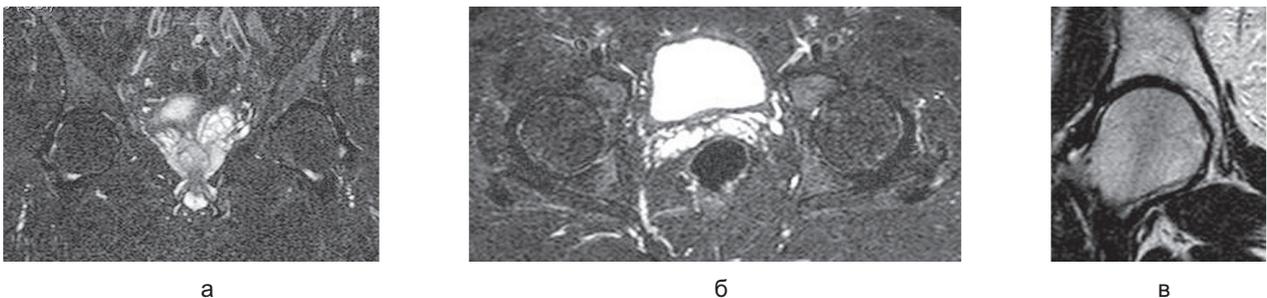


Рис. 4. МР-томограммы тазобедренных суставов пациента Д. после лечения:  
а — STIR cor; б — STIR ax (отек костного мозга регрессировал); в — T2 cor (зона демаркации не выражена)

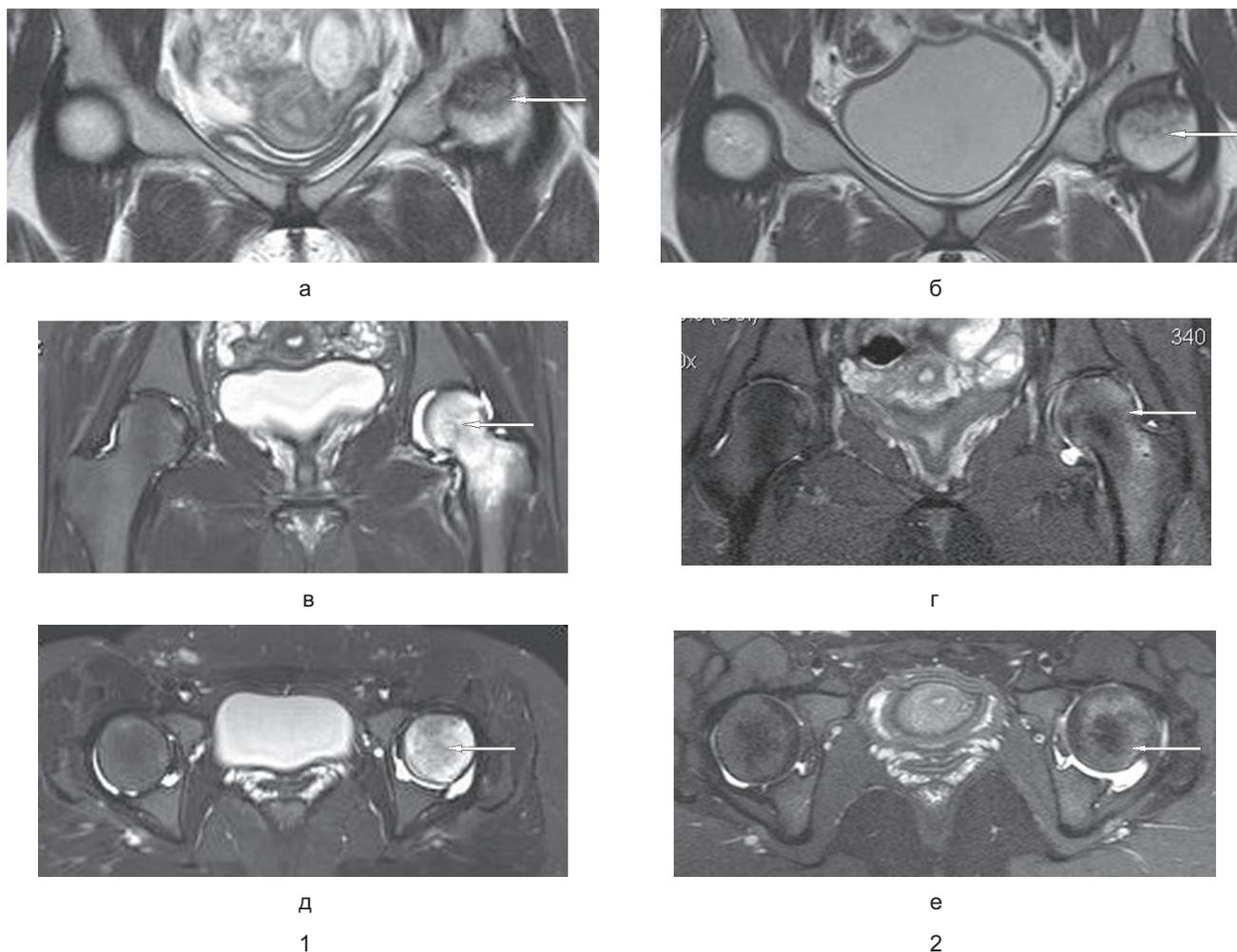


Рис. 5. МРТ тазобедренных суставов пациентки Ч.:  
 1 — до лечения: а — T2 cor (зона демаркации отмечена стрелками),  
 в — STIR cor, д — STIR ax (зона отека костного мозга отмечена стрелками);  
 2 — через 1 год после выполнения декомпрессии:  
 б — T2 cor (зона демаркации отмечена стрелкой), г — STIR cor, е — STIR ax

(рис. 5). Динамика заболевания по предложенной классификации выражена в виде буквенно-цифровой комбинации  $K_3O_0D_2C_1L_3$ .

Считаем, что в данном случае тяжелая форма сахарного диабета, трудно поддающаяся инсулинотерапии, оказала влияние на неблагоприятное развитие заболевания и прогрессирование остеонекроза. Разработанная классификация КОДСЛ-Э позволила описать имеющуюся динамику остеонекроза в виде снижения отека костного мозга ( $O_3 \rightarrow O_2$ ) и прогрессирования коллапса ( $K_2 \rightarrow K_3$ ) в процессе динамического наблюдения.

Перед любым исследователем всегда стоит задача определения плана лечения остеонекроза в каждом конкретном случае, возможности оценки и прогнозирования результата лечения, динамического наблюдения. Для этого требуется объективная оценка распростра-

ненности поражения костной ткани и околоуставных структур. Кроме того, практическую ценность имеет верификация причин, сопутствующих заболеваний, коморбидного фона, который мог явиться пусковым моментом начала заболевания или повлиять на выбор тактики лечения и прогноз заболевания. Разработанная классификация отвечает вышеназванным требованиям, а ее принципы можно применить для любого варианта развития остеонекроза.

Таким образом, предложенные критерии системной классификации учитывают этиопатогенез патологического процесса, основные варианты костных и мягкотканых изменений, включая целостность остеохондральной пластинки (выраженность коллапса в миллиметрах), отек костного мозга проксимальной части бедренной кости и наличие зоны демаркации (распространенность патологических изменений

на МРТ), состояние синовиальных и мягкотканых структур тазобедренного сустава (выраженность синовита, реакция периартикулярных тканей), локализацию очага (распространенность поражения головки). Ценность данной классификации заключается в возможности документальной регистрации динамики остеонекроза, причин и коморбидных состояний, выбора оптимальной тактики и оценки результатов лечения на ранних и отдаленных сроках наблюдения. Использование системной классификации остеонекроза головки бедренной кости у взрослых будет способствовать проведению более тщательного эпидемиологического анализа, выбору тактики лечения, раннему выявлению заболевания и прогнозированию его течения.

#### Контактная информация:

Мурзич Александр Эдуардович — к. м. н., зав. лабораторией патологии суставов и спортивной травмы. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии.

Ул. Кижеватова, 60, корп. 4, 220024, г. Минск.

E-mail: mae77@list.ru.

Сл. тел. +375 17 212-32-88.

+375296811382 (моб.)

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Э. М., О. А. С., Н. Н. П.

Сбор и обработка материала: А. Э. М., О. А. С.

Статистическая обработка данных: А. Э. М.

Написание текста: А. Э. М., О. А. С.

Редактирование: О. А. С., Н. Н. П.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kamal D., Traistaru R., Alexandru D. O. et al. *Epidemiologic study of avascular necrosis of the femoral head. Curr. Health Sci. J.* 2013; 39(3): 169—74.
2. Тихилов Р. М., Шубняков И. И., Коваленко А. Н. и др. *Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. П. П. Вредена за 2007—2012 годы. Травматология и ортопедия России.* 2013; 3: 167—90. [Tikhilov R. M., Shubnyakov I. I., Kovalenko A. N. i dr. *Data of the RNIITO Registry of Hip Joint Endoprosthesis for 2007—2012. Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2013; 3: 167—90. (in Russian)]
3. Ficat R. P., Arlet J., Hungerford D. S. *Necrosis of the Femoral Head. Ischemia and Necrosis of Bone.* Hungerford. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980: 53—74.
4. Ficat R. P. *Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. J. Bone Joint Surg. Br.* 1985; 67(1): 3—9.
5. Steinberg M. E., Hayken G. D., Steinberg D. R. *A new method for evaluation and staging of avascular necrosis of the femoral head. In: Arlet J., Ficat R. P., Hungerford D. S., eds. Bone Circulation. Baltimore: Williams and Wilkins; 1984: 398—403.*
6. Hernigou P., Lambotte S. C. *Volumetric analysis of osteonecrosis of the femur. Anatomical correlation using MRI. J. Bone Joint Surg. Br.* 2001; 83(5): 672—5.
7. Sugano N., Atsumi T., Ohzono K. et al. *The 2001 revised criteria for diagnosis, classification and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J. Orthop. Sci.* 2002; 7(5): 601—5.
8. ARCO (Association Research Circulation Osseous): *committee on terminology and classification. ARCO News.* 1992; 4: 41—6.
9. Ho-Rim Choi, Marvin E. Steinberg, Edward Y. Cheng. *Osteonecrosis of the femoral head: diagnosis and classification systems. Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2015; 8(3): 210—20.
10. Kerboul M., Thomine J., Postel M., Merle d'Aubigne R. *The conservative surgical treatment of idiopathic aseptic necrosis of the femoral head. J. Bone Joint Surg. Br.* 1974; 56(2): 291—6.
11. Koo K. H., Kim R. *Quantifying the extent of osteonecrosis of the femoral head. A new method using MRI. J. Bone Joint Surg. Br.* 1995; 77(6): 875—80.
12. Mont M. A., Marulanda G. A., Jones L. C. et al. *Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. J. Bone Joint Surg Am.* 2006; 88 (Suppl. 3): 16—26.
13. Эйсмонт О. Л., Пашкевич Л. А., Мохаммади М. Т. и др. *Клинико-морфологическая характеристика и микробиологический анализ тканей тазобедренного сустава у пациентов с аваскулярным некрозом головки бедра. Медицинские новости.* 2015; 12: 59—64. [Eismont O. L., Pashkevich L. A., Mohhamadi M. T. i dr. *Clinic-morphological characteristics and microbiological analysis of hip joint tissues of patients with femoral head avascular necrosis. Meditsinskie novosti.* 2015; 12: 59—64. (in Russian)]
14. Мурзич А. Э., Белецкий А. В., Эйсмонт О. Л., и др. *Некроз головки бедра: иммунологические методы исследования, органосохранное лечение и эндопротезирование. Здоровоохранение.* 2018; 9: 29—37. [Murzich A. E., Beletskiy A. V., Eismont O. L. i dr. *Femoral head necrosis: molecular-immunological research methods for effective hip preserving treatment and hip arthroplasty.* 2018; 9: 29—37. (in Russian)]

Поступила 03.09.2019.

Принята к печати 27.12.2019.



## ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### *Как распознать QR-код? Инструкция.*

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

**1233. 2019 Novel Coronavirus—Important Information for Clinicians. Коронавирус — важная информация для клиницистов.** В результате исследований установлен инкубационный период инфекции, вызванной коронавирусом — 5,2 дня, однако в некоторых случаях он может увеличиваться до 14 дней и более. Заражение происходит от больных людей во время бессимптомной фазы болезни. Клинический синдром неспецифичен и характеризуется высокой температурой и сухим кашлем, при этом треть пациентов испытывает одышку. У некоторых отмечается головная боль, миалгия, боль в горле и диарея. Медианный возраст заболевших 49—56 лет. Большинство случаев заболевания имеет легкое течение. У пациентов, поступивших в стационар, диагностируется пневмония с инфильтратами на рентгенограмме и матовым помутнением при компьютерной томографии грудной клетки. У трети пациентов развился острый респираторный синдром, потребовавший лечения в ОИТР. Это характерно для пациентов с сопутствующими заболеваниями: диабетом и артериальной гипертензией. В случае диагностики у пациента лихорадки и респираторных симптомов (сухой кашель) клиницистам следует уточнить, был ли пациент в эпидемиологически неблагоприятном районе последние 14 дней. В случае определения коронавируса, следует немедленно уведомить руководство медицинского учреждения и местный или государственный департамент здравоохранения.



**1234. Randomized Clinical Trials of Artificial Intelligence. Рандомизированные клинические испытания искусственного интеллекта.** В эпоху всеобщей цифровизации при обработке клинических и лабораторных данных пациента повышаются возможности применения искусственного интеллекта. Одним из направлений является машинное обучение с использованием искусственных нейронных сетей для поиска оптимального решения. Управление по контролю за лекарствами США одобрило применение искусственного интеллекта (программного обеспечения) для диагностики и прогнозирования диабетической ретинопатии, раннего предупреждения инсульта по данным компьютерной томографии, оптимизации лечения при септическом шоке. Неблагоприятными последствиями применения искусственного интеллекта являются потеря автономии врача и пациента.



**1235. Association of Aspirin Use With Mortality Risk Among Older Adult Participants in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Связь применения аспирина с риском смертности среди пожилых людей при скрининге рака предстательной железы, легких, толстой кишки и яичников.** При скрининговом исследовании 146 152 человек старше 65 лет установлено, что использование аспирина три или более раз в неделю приводило к снижению риска смерти при раке желудочно-кишечного тракта. Эффективность приема аспирина зависит от наличия метаболического синдрома и возраста пациента.



**1236. Bedside Computer Vision — Moving Artificial Intelligence from Driver Assistance to Patient Safety. Прикроватное компьютерное наблюдение — переход акцента искусственного интеллекта от оказания медицинской помощи к безопасности пациента.** Существенную помощь клиницисту оказывает применение искусственного интеллекта — компьютерное наблюдение. Медицинский персонал обычно работает в режиме «быстрого мышления», что часто приводит к небрежностям и ошибкам, начиная от несоблюдения стандартной гигиены рук до некорректных манипуляций с центральными венозными катетерами. Такие системы напоминают медицинскому персоналу о необходимости соблюдать гигиену рук, об отсутствии перчаток и бахил, фиксируют ситуацию, когда пациент пытается самостоятельно удалить эндотрахеальную трубку. Использование компьютерного наблюдения для непрерывного контроля за поведением пациента не является альтернативой лечебной работе врача, а помогает разгрузить персонал от рутинного наблюдения за ним.



**1237. Big Data and Machine Learning in Health Care. Большие объемы информации и машинное обучение в здравоохранении.** Технологии искусственного интеллекта с использованием значительных объемов информации все больше применяются в различных областях медицины. Эти технологии являются естественным продолжением традиционных статистических методов анализа данных, при помощи которых можно создавать алгоритмы, которые работают функционально наравне с врачами. При этом созданная программа принимает решение автоматически в зависимости от имеющихся данных, а не от того, что запрограммировано человеком. Исследователи продемонстрировали алгоритм машинного обучения, способный диагностировать диабетическую ретинопатию по фотографии с точностью диагностики равной или большей, чем у врачей-офтальмологов. Данные для анализа могут поступать из различных источников электронной медицинской карты (лабораторные результаты, оцифрованные результаты исследований при любых методах диагностики).



**1238. The Use and Misuse of Transparency in Research Science at the Environmental Protection Agency. Прозрачность в оценке научных исследований.** По мнению авторов, прозрачность в оценке результатов научных исследований достойна похвалы. При обеспечении широкого доступа к первичным данным ученые могут убедиться в воспроизводимости и объективности полученных результатов исследований и достоверности выводов и заключений. В то же время ни в одном научном исследовании не обеспечен доступ к первичным данным. Соблюдение принципа открытости было поддержано практиками, однако получило критический отзыв в научных кругах.



**1239. General Surgery of Childhood in the UK: A General Surgeon's Perspective.** «Общая» хирургия детского возраста в Великобритании: взгляд общего хирурга. Научно обоснованная практика — «необходимая операция должна быть выполнена правильно с первого раза» — является основной целью оказания хирургической помощи детям. В Великобритании детское население (до 20 лет) составляет 12,6 млн. В стране функционируют 25 детских хирургических клиник, из них 6 в Лондоне. Дети с врожденными пороками и пациенты до 1 года лечатся в специализированных детских хирургических стационарах. Это происходит из-за опасения риска развития осложнений, неопределенности профессиональных стандартов, надзора контролирующими органами при рассмотрении дел о некомпетентности врачей. Большинство детей с «общехирургической» патологией оперируют общие хирурги и урологи. Авторы приходят к выводу, что перевод пациентов в детский хирургический стационар с гипертрофическим пилоростенозом и инвагинацией кишечника оправдан. В то же время дети с кровотечениями из ЖКТ, крипторхизмом и перекрутом яичка должны лечиться у общих хирургов. Необходима коммуникация между узкими специалистами и универсалами, что требует изменений в деятельности Национальной службы здравоохранения.



**1240. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019.** Эпиднадзор за ВИЧ/СПИДом в Европе (2019). В докладе ВОЗ представлены данные о распространенности ВИЧ в Европе. В 2018 г. в 50 из 53 стран было зарегистрировано 141,5 тыс. пациентов с вновь диагностированными ВИЧ-инфекциями. Показатели значительно варьировали среди стран Европейского региона и составили в России 59,0; Украине — 37,3; Беларуси — 25,2 на 100 000 населения. Количество вновь заболевших увеличилось в 7 из 11 стран Восточной Европы, наибольший рост отмечен в Армении и Украине. В Беларуси за последнее десятилетие наблюдается снижение заболеваемости.



**1241. Pharmacogenomics and Endocrine Therapy in Breast Cancer.** Фармакогеномика и эндокринная терапия рака молочной железы. По мнению Американского общества клинической онкологии, любой тест биомаркера опухоли должен быть введен в клиническую практику только после доказательства его высокой клинической эффективности. Один генотип CYP2D6 не должен использоваться в качестве показания для эндокринной терапии у женщин с эстроген рецептор-положительным или метастатическим раком молочной железы. Решение о лечении должно также учитывать стадию заболевания, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента.



**1242. Patient and Hospital Factors Associated With Unexpected Newborn Complications Among Term Neonates in US Hospitals.** Факторы, связанные с пациентами и стационарами США, приводящие к осложнениям у доношенных новорожденных. Развитие осложнений у доношенных новорожденных расцениваются как индикатор качества акушерской помощи. Проведен анализ родов в США за 2015—2017 гг. В исследование были включены все живорожденные доношенные дети весом не менее 2500 г. В качестве осложнений учитывались смерть новорожденного, оценка по шкале Апгар (5-я минута) 3 и менее, судороги, использование искусственной вентиляции легкого в течение 6 ч или перевод в другое учреждение. В анализ включены 1 754 852 родов в 576 стационарах. Частота указанных осложнений составила от 0,6 до 89,9 на 1000 родов; медиана — 15,3 на 1000. Отмечено, что в стационарах с высокой частотой осложнений чаще оказывали помощь пациенткам с большим количеством сопутствующих заболеваний по сравнению с больницами, где наблюдался низкий уровень осложнений. Перевод новорожденного в другой стационар в 66,0% сопровождался осложнениями. Риск развития осложнений увеличивался более чем на 50% в стационарах, где отсутствовали отделения интенсивной терапии. Необходимо рассмотреть возможность перевода беременной женщины до родов в стационар с необходимым уровнем оказания неонатальной помощи, чтобы избежать перевода новорожденных.



**1243. Use of Streaming Media (YouTube) as an Educational Tool for Surgeons—A Survey of AAFPRS Members.** Использование мультимедиа (YouTube) в качестве образовательного инструмента для хирургов — опрос членов ассоциации хирургов. Оставаться в курсе быстро развивающихся знаний и новых хирургических методов лечения — это потребность всех практикующих хирургов. Традиционные информационные ресурсы — медицинские журналы и конференции помогают хирургам быть в курсе новых научных данных и открытий, но не являются заменой практического обучения. С появлением онлайн-информационных технологий появился новый ресурс для приобретения знаний, который является более интерактивным, чем чтение литературы, и более доступен, чем непосредственное обучение у специалиста. Обучение с использованием видео в режиме реального времени уже давно применяется в хирургическом образовании. Авторы предлагают создать профессиональную видеобиблиотеку, которая станет доступным и надежным источником информации.



**1244. Digital Transformation of Academic Medicine: Breaking Barriers, Borders, and Boredom.** Цифровая трансформация академической медицины: преодоление барьеров, границ и скуки. Академическая медицина переживает экспоненциальный рост информации: 6,8 тыс. новых статей каждый день, 2,5 млн каждый год. Оставаться в курсе актуальной информации клиницисту практически невозможно. Традиционных методов получения информации — журнальных статей или участия в конференциях — уже недостаточно. Цифровые технологии, которые способствовали взрывному росту информации, предложили и решение данной проблемы. По мнению авторов, фильтрация новых знаний будет происходить за счет применения машинного обучения, мнения общественности и новых цифровых платформ. Машинное обучение может быть использовано для выявления высококачественных исследований. Мнение общественности может служить индикатором лучших исследований. Внедрение новых цифровых платформ и мультимедийных форматов доставки информации обеспечит большой охват профессионалов.



**1245. Surgical Safety Checklist.** Контрольный перечень мер по обеспечению хирургической безопасности. ВОЗ рекомендовала контрольный перечень мер по предупреждению предотвратимых осложнений, которые могут уменьшить количество нежелательных последствий и уменьшить летальность при проведении хирургических операций. Данный перечень не является всеобъемлющим. Возможны добавления и изменения с учетом национального законодательства и опыта учреждения здравоохранения.



В дайджесте изложено краткое содержание публикаций из журналов «Journal of Pediatric Surgery», JAMA за январь—февраль 2020 года, вызвавших наибольший интерес.

Подготовил Ю.Г. Дегтярев



ПРОФ. С.П. ФЕДОРОВ

## ХИРУРГИЯ НА РАСПУТЬИ

Man, tut immer besser, dass man sich gerade ausspricht, wie man denkt, ohne viel beweisen zu wollen. Demi alle Beweise, die wir vorbringen, sind doch nur Variationen unserer; Meinung, und die Widrig-gesinnten horen weder auf das eine, noch auf des andere.

Goethe

Всегда лучше высказываться прямо так, как думаешь, не стремясь докапывать многого. Ведь все доказательства, которые мы приводим, являются лишь вариациями нашего мнения, а упрямо настроенные все равно не обращают внимания ни на то, ни на другое.

Геме

Хирургия горда своими успехами. Но еще больше горды сами хирурги, особенно более молодые. Они без конца пишут и докладывают о своих успехах, забывая подчас о том, что одно количество далеко не всегда решает дело. Можно подумать, что некоторым из хирургов положительно не дают спать лавры братьев Мэйо.

В этом отчасти виноват, может быть, быстрый темп развития хирургического искусства. У нас были талантливые предки: удивительно искусные техники и глубокие мыслители; многое побеждали они своей гениальностью и своим искусством, но они не могли достичь всего, чего хотели, ибо научной медицины в то время почти что не существовало. Быстрого расцвета хирургия достигла только после Вирхова, Пастера, Листера и Коха, и конец XIX и начало XX столетий — это самый блестящий период развития хирургии. В этот период хирурги под защитой сначала антисептики, а затем асептики быстро пошли вперед, отвоевывая одну за другой области, которые считались достоянием исключительно внутренней медицины, и натиск хирургов был так велик, что появился даже серьезный антагонизм между представителями обеих отраслей медицины. Этого антагонизма теперь уже нет, жизнь научила хирургов сделаться терпимыми, ибо у большинства зрелых хирургов поколеблена вера во всемогущество хирургии. Она определилась и заняла подобающее ей место, место иногда самостоятельного, а нередко только подсобного метода лечения. Почти то же говорит такой большой хирург, как Мэйо, касаясь вопроса о лечении язв желудка и *duodeni*.

«Хирургия должна быть поставлена на то место, которое ей подобаает. Она только одна из форм механического лечения в связи со всеми остальными методами лечения. Соперничество между хирургией и медициной должно быть оставлено».

И это верно — в этом истина.

А более молодое поколение хирургов продолжает верить во всемогущество хирургии и в ее обособлен-

ность от внутренней медицины и склонно решать скальпелем иногда очень сложные проблемы, пользуясь относительной безопасностью даже сложных операций. К сожалению, встречаются и более зрелые хирурги с таким же образом мышления.

Я объясняю себе это тем, что у молодого поколения нет пережитого и что оно неохотно считается с прошлым, а у некоторых зрелых хирургов тем, что они не восприимчивы к пережитому. А считаться с прошлым приходится, и не только с ближайшим, но и очень отдаленным, ибо сейчас сплошь да рядом приходится встречаться со многими «новыми» мыслями и открытиями, которые были высказаны или сделаны много-много лет тому назад.

Правда, говорят, что ново все то, что хорошо забыто, но это обязывает врача только к более щепетильному отношению к прошлому.

Всякое движение вперед сопряжено с радостями, надеждами, разочарованиями и жертвами. Переживала и переживает это и по сей час хирургия. Чтобы достигнуть своего совершенства, она шла разными путями. Прямой путь к достижению цели оказывался часто невозможным и приходилось делать обходные движения. В этих обходных движениях сказывалась личность хирурга. Одни, попавши на ложный путь, упрямо шли по нему, запутывались в лабиринте препятствий, увлекали за собой массы и приносили ненужные жертвы; другие, увидав, что попали не на тот путь, быстро останавливались и искали пути другие. И если бы все это было только в прошлом, то это было бы, как говорят, пол-горя. К сожалению, подобные ошибки мышления и упрямое следование по ложным путям продолжают повторяться и до настоящего времени.

Возьмем для примера вопрос о висцеральном неврозе. Сколько ненужных операций делалось и делается еще и по сие время!

Я процитирую кое-что из статей Лика: Mac Dowel удаляет впервые в 1809 году кистозный яичник. После него сначала удаляют больные яичники, а затем

сотни тысяч или совершенно здоровых или с ничтожными изменениями. Гиртль выступает с открытым протестом против таких операций, говоря, что операторы прикрываются «*jus impune occidendi chirurgorum*» — правом хирурга действовать безнаказанно, а Шпренгель говорит о «кастрационном неистовстве», охватившем врачей, держащих в руках нож. Карл Франц, крупный современный гинеколог, в своем руководстве (1925 г.) пишет следующее: больная жалуется на боли в спине, истечения, головные боли, слабость, запоры, отсутствие аппетита, депрессию и у ней находят ретрофлексию матки или сращения яичника. Склонный к операциям хирург сейчас же готов пришить ей на место матку или вырезать яичник.

При этом внушение врача, что всякая сделанная операция помогает, действует только временно, а потом болезненное состояние ухудшается. Сколько женщин, восклицает Франц, испорчено такими операциями без показаний! Возьмем еще т.н. хронический аппендицит. Сколько сделано и сколько продолжают делать иссечений червеобразных отростков, чтобы видеть потом оперированных больных с теми же болезненными симптомами, и для многих теперь сомнительно, — существует ли действительно первичный, хронический аппендицит?

А гастроптозы, колоптозы и прочие птозы, разве и теперь еще не оперируют при них самым широким образом? Клозе с гордостью говорит, что хирурги могут в настоящее время фиксировать на нормальном месте всякий сместившийся орган. Но если это до известной степени даже возможно, то спрашивается — нужно ли это?

Мне довольно часто, так же, как и другим, хирургам, конечно, приходилось при лапаротомиях находить желудок в полости таза или поперечно-ободочную кишку, лежащую чуть ли не в Дугласовом пространстве, видеть почки, гуляющие по всему животу, и все это никак и ничем не отражалось на состоянии больных. С другой стороны, сравнительно ничтожные смещения тех же органов вызывают болезненный симптомокомплекс, который считается специфичным для данного птоза, и тогда этот орган пришивают. Правда, теперь более или менее принято пришивать только тот орган, который дает болезненные симптомы. Но и тут дело редко кончается полным выздоровлением, получается только более или менее длительное улучшение. У меня бывало много больных с пришитыми другими хирургами желудками, кишками и почками, приходили и свои больные с теми же жалобами, которые были у них до операции. У этих больных органы находились иногда и на месте, т.е. там, где их пришили; анатомический результат от операции бывал хорош, а клинического успеха не было. Бывало и наоборот, т.е. орган, например, почка, опять смещалась, а больные чувствовали себя выздоровевшими. Ясно, что ни птоз, ни операция по поводу птоза не были причиной клинической картины болезни. А ведь как бывает рад

врач, когда он при непонятных для него болях в животе находит какой-нибудь птоз. Терапевт посылает такого больного к хирургу, а если хирург сам находит такой птоз, то пришивает орган.

С почками дело все же проще, здесь несколько разобрались в вопросе, поголовное пришивание смещенных почек оставили и большинство остановилось пока на показаниях для нефропексии в тех случаях, когда птоз травматический или когда можно думать, что, благодаря нефроптозу, имеются причины для застоя мочи в лоханке. И, несмотря на это, хирургам первой четверти 20-го века приходится иногда повторять операцию Мартина (1879 г.) — удалять смещенную почку.

Решиться на операцию при гастроптозе еще труднее, ибо показания для нее еще туманнее. Лик приводит очень красивый пример. У него была больная с упорными желудочными явлениями. На рентгеновском снимке желудок стоит высоко над пупком, спастически сокращен, расположен поперечно и перетянут вправо. Через год при тех же желудочных явлениях желудок растянутый, большой и вялый и дно его лежит глубоко в полости малого таза.

«Первый раз я должен был бы сделать многообещающую на основании работ Пайра пилоротомию, а во второй раз гастротфиксацию», — говорит Лик. «По этому очень простому рецепту», продолжает он, «так обычно и поступают».

Отсылая желающих к очень поучительным статьям талантливого критика и очень большого скептика Лика, касающимся птозов, я хочу указать только на то, что оперативное лечение птозов есть один из ложных путей, по которым идет хирургия, и что, тем не менее, отдельные вожаки и за ними часть массы продолжают идти по этому ложному пути. Я вполне согласен с Ликом, что птоз сам по себе не есть болезнь, что это проявление дегенеративной конституции, дающее о себе знать больному и обращающее внимание врача на смещенный орган с того только момента, когда, благодаря какому-либо потрясению, выходит из равновесия лабильная у таких больных нервная система. Лик справедливо протестует против механического мышления у хирургов и, как на классический пример такого грубо механического хирургического мышления, указывает на книгу Ровзинга: «Гастроколоптозис».

На ложном пути находимся мы в вопросе о лечении птозов и вообще функциональных и конституциональных заболеваний, например, желчных путей, почек и многих других.

И не один Лик пишет на эту тему. Несомненно, крупный современный хирург Зауэрбрух идет еще дальше, говоря буквально следующее: «Два больших переворота последнего пятидесятилетия, которые совершили патологическая анатомия и бактериологическое толкование болезней, привели нас, несмотря на блестящие завоевания и успехи, в тупик. Все наши работы вертятся вокруг последних отпрысков бактериологических и патологоанатомических идей.

За ними следуют до самого конца и часто маленькая работка вертится вокруг больших мыслей и вопросов». И в другой статье: «Хирург не должен ограничиваться разрешением только определенных механических требований».

Наши предки, конечно, тоже ошибались и шли иногда долго по ложным путям, но это понятнее — то была эпоха чистого эмпиризма в медицине. Они тоже приносили жертвы, и подчас ненужные, на алтарь науки. Для нас же это менее простительно, ибо мы претендуем на научную хирургию. Но это не удерживает, однако, большинство ни от повторения их ошибок, ни от излишних экспериментов *in aegroto*, подчас даже массового характера. Правильно ли такое поведение?

Я говорю об этом, между прочим, потому, что на подобные темы стали писать даже в общей прессе.

Совсем недавно появился роман Мориса Дюплэ «Nos medecins», выдержавший 23 издания. В нем выведен блестящий парижский хирург, решающий, между прочим, проблему рака. Этот хирург, любимый ученик одного «из самых знаменитейших хирургов Франции», приходит побеседовать к своему маститому учителю, находящемуся уже не у дел. И вот что говорит этот учитель: «Эта чудотворная антисептика имеет свои недостатки и опасности. Уменьшая в значительной степени оперативную смертность, она побуждает хирурга резать и вскрывать до сумашествия... Мне кажется, что весьма виноваты те из наших собратий, которые, пользуясь антисептикой, оперируют без крайней необходимости, которые терзают человеческое тело, благодаря недостаточной диагностике или простому любопытству».

Парируя обвинения своего учителя, хирург говорит о том, что для того, чтобы достигнуть дальнейших успехов, обстоятельства заставляют быть ремесленниками или виртуозами.

Старый учитель отвечает ему и на это и кончает словами: «В стремлении своем лучше лечить людей один или два века спустя, не резывайте (*n'egorgez pas*) своих современников».

Разве это не два различных взгляда на хирургию и хирургов?

Я оставляю этот вопрос открытым, но мои симпатии на стороне учителя.

Мне кажется, что даже из этих строк видно, что по крайней мере у части хирургов, поработавших на своем веку, появляется неудовлетворенность и стремление к исканию новых путей в хирургии. Но новых больших целей нет и все еще продолжают вращаться в определившихся рамках прошлого (Зауербух). Правда, кое-кто за границей и у нас возглашает уже о необыкновенных открытиях и успехах на новых путях в хирургии, но возгласы их, как искры от костра, тухнут еще в воздухе, не упавши на землю, и хочется сказать пока этим возглашателям словами Гете<sup>1</sup>:

Глубокомысленно трудясь,  
Вместить старайтесь то, что отродясь  
В мозг человеческий не входит.  
Вместите ль, нет ли — не беда:  
Словечко громкое всегда  
Из затрудненья вас выводит.

И в самом деле, почти как правило, благодаря интенсивному интересу ко всякой новинке у врачей, по-видимому, всех стран и народов, всегда находится много подражателей всякому даже бессмысленному предложению и, к счастью для хирургии, но несчастью для легковерных больных, новинка уже вскоре оказывается буффонадой.

Но я говорил пока все о более или менее новых стремлениях, а как обстоит дело со старой хирургией, в блестящем развитии которой принимали участие многие из поныне здравствующих моих современников?

К сожалению, и тут не все благополучно. Произведена колоссальная работа, достигнуты чрезвычайные успехи и все же дело не доведено до конца. Опять являются сомнения, можно ли вообще называть хирургию наукой. И в этом сомневается, между прочим, никто иной, как большой и талантливый хирург Рене Лериш. И он, как Зауербух, говорит сначала о том, как блестяще развивалась хирургия, правда, без определенного плана, без метода, по мере обстоятельств, и как теперь во всех странах в десятый, двадцатый раз пересматривают то, что считалось установленным, и как уподобляются эти исследователи в своей работе Пенелопе<sup>2</sup>.

Мы грубо невежественны, — говорит Лериш, — подчас в самых банальных вопросах, и зависит это от того, что хирургия не познала еще истины. Поэтому столько различных мнений, взглядов и методов хирургического лечения. Прошедшая война дала, казалось бы, возможность прийти к одному взгляду на лечение переломов, но и теперь, в мирное время, и наверное в будущую войну каждый хирург будет лечить перелом по своему».

«Возьмите, — говорит Лериш, — вопрос о перевязках артерий. Со времени Амбруаза Парэ перевязано бог знает сколько артерий, но, если обратиться к самому опытному хирургу и спросить его, что будет после перевязки подключичной артерии на том или ином уровне, или спросить его, где можно об этом узнать, то хирург этот окажется очень смущенным. Он выйдет из положения лишь фразами: «я думаю, что», «я полагаю, что», «я видел один случай, в котором»... К сожалению, прибавляю я сам от себя, приходится слышать вопросы и самому давать подобные ответы, и не только по поводу перевязки подключичной артерии. (Я не имею в виду, конечно, хирургов, у которых всегда и на все имеется определенный ответ, очевидно от того, что они думают, что все знают и все понимают). Не лучше, — продолжает Лериш, — нам известны результаты перевязок вен

<sup>1</sup>Фауст. Часть I.

<sup>2</sup>Recomançant sans cesse la meme sterile besogne de Penelope.

или крупных лимфатических стволов. В хирургии полости живота дело обстоит приблизительно так же...»

«Странная эта наука, которой мы так гордимся!» — заключает Лериш<sup>3</sup>.

Имеются и другие авторы, которые откровенно говорят то, что думают. Так, например, Оли, говоря о показаниях к гастроэнтеростомии по поводу язв желудка — *duodeni*, находит только два жизненных показания к этой операции. «Остальные показания, — говорит он — относительны и зависят больше от темперамента лечащего хирурга». Пожалуй, и это правда, и как не согласиться тогда с последней фразой Лериша.

Хирургов часто сравнивают со служителями искусств и темперамент у последних весьма ценится, но нужен ли он хирургу, — это для меня вопрос. Эпитеты, присваиваемые хирургам, вроде артист, виртуоз или джигит, как это было сказано в одном из наших беллетристических журналов<sup>4</sup>, вряд ли определяют качества современного хирурга и вряд ли льстят его самолюбию. Я же думаю, что темперамент, особенно в избытке, скорее вреден и для хирургов, и для хирургии.

Кроме всего прочего, темперамент в хирургии мешает еще правильно оценивать результаты своих действий, допускает суггестию (Лик, Вестерман) и приводит хирурга к преждевременным заключениям и к переоцениванию своих новых открытий, часто слишком рано публикуемых. Хирург обычно не считается при оценке своих успехов с самовнушением. Его самокритика страдает. А для больных, — говорит Лик, — это часто разбитые надежды, телесные и душевные страдания; много ненужных жертв было бы избегнуто. Несомненно, в значительной степени темпераментностью хирургов объясняются и те быстрые колебания взглядов в хирургии, которые особенно резко проявляются за последние годы.

Кроме того, в хирургии есть еще мода. Так, например, сегодня при перитоните промывают и дренируют брюшную полость, завтра ее только дренируют, а послезавтра зашивают наглухо. А что действительно лучше всего — этого никто не знает. Испокон веков дренировали гнойные раны, а теперь это кажется вредным и настаивают на том, чтобы выбросить дренаж из употребления. Но вряд ли найдется много хирургов, которые совершенно отказались от дренажа. Вредно только злоупотребление дренажом.

Наблюдаются также и возвраты к старому, но в расширенном, конечно, масштабе.

Лет, пожалуй, тридцать тому назад при ряде болезней иссекали шейную часть симпатических стволов. Никто не убедился тогда в целесообразности таких операций, а теперь с огромным темпераментом взялись за повторение их. Пересадки желез внутренней секреции делали приблизительно столько же лет тому

назад и блестящих результатов не видали. Теперь опять увлечение: стараются пересаживать всякие железы, но никто не знает до сих пор, действительно ли и долго ли функционирует такая пересадка и чем она лучше, например, препаратов сыновей Пеля.

Влияние экстрактов, между прочим, несомненно видно из работ Зутера. Этот автор экстирпировал по поводу рака щитовидной железы всю эту железу и имел ряд случаев, когда больные, перенесшие эту операцию, жили в прекрасном состоянии шесть и более лет без всяких пересадок, только принимая внутрь препараты щитовидной железы.

Воронов, который много лет подряд оперировал яичники у женщин, перешел сейчас на мужские яйца и сообщает о блестящих омолаживающих результатах от пересадки яиц, исключительно обезьяньих. Наши «Вороновы» говорят, что, не имея яиц обезьяньих, получают результаты не худшие от пересадки яиц бараньих. Между тем, Креутер и ряд других авторов доказывают, что пересаженные кусочки яйца бесследно рассасываются и результатов не дают.

Вестерман выражается не менее определенно: всякий исследователь, занимавшийся гомо- или гетеропластикой, знает, что никогда не удавалось научно доказать жизнеспособности пересаженного органа.

Эффект от пересадок сводится на всасывание гормона или на суггестию.

Здесь интересно вспомнить о книжке проф. Бурже, напечатанной еще в 1911 г. Книжка называется: «Некоторые заблуждения и обманы в модной медицинской науке». Автор нашел в ней, между прочим, следующее: «пресловутая теория внутренних секретий дала столько же лекарств, сколько есть органов. Казалось, что мы вступаем в период опрощения терапии... Достаточно было заставить больного съесть соответствующий его больному органу такой же орган. Правда, это не так последовательно, как у дикарей — людоедов Конго, которые для исцеления своих болезней берут целебные средства из мяса и органов человека. Но, ведь, ученый и цивилизованный человек не мог же предложить своим сородичам такого людоедства. Зато выбор вида животного он предоставил им самим. Тогда мы увидели, что яичники морской свинки подкрепляют истеричных женщин, а яички исцеляют склероз корешков при сухотке...»

И все это произошло вследствие того, что один ученый старик, 74 лет, однажды рассказал своим товарищам по институту, что он даже после умеренной мастурбации чувствовал себя очень хорошо, что несколько впрыскиваний глицеринового экстракта из яичка кролика придавали ему такую свежесть, которую подтвердила даже его супруга».

А лечение эпилепсии удалением надпочечника? Много труда и работы, — говорит Лик, — горы печатной

<sup>3</sup>Etrange science que celle, dont nous sommes si fiers!

<sup>4</sup>Журнал «Огонек». 1925 г.

бумаги, смерти и смерти, и для чего? Чтобы сказать, что «на основании наших наблюдений мы должны заключить, что попытка излечить эту ужасную болезнь таким путем окончательно провалилась и что дальнейших операций на надпочечнике при эпилепсии делать больше не нужно» (Кюттнер).

Почти та же участь постигла эпинефректомию при спонтанной гангрене.

И много еще в нашей хирургии таких темпераментных, эмпирических и модных увлечений, которые все время мешают ей стать действительно наукой.

Кто больше виноват в этом: сама хирургия или мы, хирурги?

Я думаю, что мы.

Хирургия не может быть самостоятельной наукой, даже в технической части своей она всецело опирается на анатомию. В своем блестящем периоде она базировалась главным образом на двух науках: патологической анатомии и бактериологии, которые сами стояли уже твердо и тоже блестяще развивались. Она взяла от них все, или почти все, что было возможно и нужно, и, взявши это все, остановилась на распутьи.

Конечно, бремя настоящего тяжело ложится на хирургию.

В самом деле, лучше всего мы лечим те болезни, этиологию которых мы знаем. Но нам известны относительно хорошо только те болезни, причиной которых являются инфекции, паразиты, травмы и более или менее грубые патологические изменения, и эти болезни лечатся довольно успешно хирургически. Бремя хирургии настоящего времени — это конституциональные и функциональные заболевания. Старая хирургия их почти не знала, — они были у терапевтов. Но внутренняя терапия также в тупике и потому ясно выражено направление лечить и эти заболевания ножом. Задача неизмеримо более трудная, чем те, которые стояли раньше, ибо здесь неизвестны не только этиология, но часто и сущность процессов. Правда, впереди блестят биологические проблемы, чувствуется, что надо идти туда, что этот путь выведет нас, вероятно, на большую дорогу. Но как идти по этому пути?

Сама биология находится, так сказать, еще в колыбели. Даже гораздо более старая наука, как физиология, не дает хирургии всего того, что ей нужно. И, если, например, хирургия вегетативной нервной системы существует только в зачаточном виде<sup>5</sup>, то зависит это, главным образом, от того, что и физиология еще не закончила своего развития.

Как идем мы, хирурги, по этому намечаемому пути? Выражаясь мягко, чересчур самостоятельно.

Слишком широко и легко пользуются тем, что называют теперь «рабочими гипотезами». Я не буду очень оспаривать нужности иногда таких гипотез, но могу ожидать пользы от них только тогда, когда они

строятся на научных фактах и соображениях. Так было, когда такие гипотезы создавались на данных анатомии, физиологии, патологической анатомии и бактериологии. Теперь же в огромном большинстве случаев в основу рабочих гипотез ложатся, в лучшем случае, опять-таки только гипотезы. Ждать от этого чего-либо доброго нельзя, и факты показывают, как скоро и как часто летят теперь в трубу рабочие гипотезы. Но этого мало. Как и кем они разрабатываются?

Работа идет, главным образом, в области биологии, физиологической химии, коллоидной химии, физико-химии и т. п., а работают хирурги не только незнакомые сколько-нибудь серьезно с этими науками, но и не усвоившие себе даже в достаточной степени методики, ибо методика в общем очень сложна и требует специальной подготовки от работающих.

Мне не раз приходилось говорить по этому поводу с нашими химиками и физиками и убеждаться в том, с какую сдержанностью, чтобы не сказать больше, относятся они к клиническим работам, затрагивающим их специальность, и к анализам, особенно количественным. А, между тем, на подобных анализах строятся самые широкие рабочие гипотезы и последние их стараются проводить в жизнь, т.е. на основании их предлагают делать те или иные операции. Критика таких предложений ничтожна, ибо достойные доверия специалисты с ними не считаются, а те, кому они преподносятся — хирурги — сами не знают, что сказать, потому что так же мало образованы, как и те, которые их преподносят.

Но особенно тяжелой ошибкой является перенесение полученных экспериментально результатов без достаточной критики на патологию у людей.

«Знаменем времени является также то, что всякое новое предложение порождает в самое короткое время массу подобных же работ и прямо устрашающими являются та односторонность и то поверхностное отношение, с которыми они предлагаются и на которых они основываются» (Заурбрух).

Для клинициста и врача-практика создалось тяжелое положение — кому верить.

Для себя я решаю этот вопрос просто: я доверяю только тем работам, которые выходят из клиник или лабораторий, во главе которых стоят лица, создавшие себе научное имя или исключительно работающие в области только что упомянутых мною дисциплин; и мне всегда бывает только смешно, когда хирургические младенцы авторитетно решают биологические проблемы.

Не берусь сказать сейчас, что вывело из равновесия научную мысль у хирургов, но, по-видимому, не только хирургическая мысль находится в периоде шатания.

Абдергальден рассказывает<sup>6</sup>, что один ученый энтомолог задался целью исследовать слуховой орган у особой породы египетских жуков. Когда достали

<sup>5</sup>La chirurgie du systeme vegetatif nen nest qua ses premiers balbutiements. (R. Leriche).

<sup>6</sup>Проф. Брейтман. Заседание эндокринологического Общества в Ленинграде. 1926 г.

такого жука, то ученый положил его на стол и выстрелил над ним из револьвера. Жук вскочил и побежал. Тогда ученый отрезал жуку ноги и опять выстрелил над ним из револьвера. Жук никуда не побежал, а ученый заключил, что орган слуха находится в ногах.

Такие и подобные им выводы и умозаключения не единичны, а у экспериментаторов в области клинической медицины они встречаются в настоящее время еще чаще.

Не есть ли *это* действительно упадок научной мысли и, между прочим, и в хирургии.

«XIX век был расцветом медицинской науки, таким, который знала только старая Греция и Александрия, — говорит Зауэрбрух. И так же, как тогда, после блестящих успехов наступили годы истощения, утомления и бедности, так и теперь после XIX века следует период покоя и утомления. Нет больше новых целей и все возвращается в установившихся рамках прошлого... Em Facharzt um arg-ster Form ist entstanden, dass selbst Unterabschitte in noch kleinere trennt.

Чрезмерная специализация всегда была, однако, проявлением декадентства и этому определенно учит история. Это наблюдалось в период упадка староегипетской культуры, затем также во времена Римской империи и, наконец, после периода Возрождения (Renaissance). И объяснения этому явлению давались и тогда так же, как и в настоящее время, что один человек не может вместить всех разросшихся специальностей. Это объяснение до некоторой степени верно.

Но с другой стороны нельзя не отметить, что в каждой все более и более дробящейся мелкой специальности появляется необыкновенное количество самых ничтожных мелочей, которым приписывают иногда значение важных открытий и которые засоряют голову специалиста, убивая в ней способность к широкому медицинскому мышлению...

Конечно, намечаются новые пути для хирургии в химии, физике и биологии, в учении о конституции и наследственности, в изучении функциональных заболеваний, но нельзя подходить к разрешению этих вопросов путем грубого хирургического эмпиризма. Более чем когда-либо хирургия должна идти рука об руку с физиологией, физикой, химией и биологией. Мы, хирурги, не должны переоценивать своих сил и знаний и не стараться двигать свою специальность вперед порывистыми, подчас бессмысленными, толчками, ибо это только мешает хирургии выйти на новые широкие пути и задерживает ее на распутьи.

Все высокопарные фразы и патетические возгласы представителей хирургических кафедр и вообще хирургов на заседаниях обществ и на съездах не убедят меня в том, что хирургия самостоятельно выйдет на новые пути. Слишком сложны теперь возникающие проблемы. Новые пути ждут новых Вирихов, Пастеров и Листеров — людей со всеобъемлющей мыслью.

Мы же, пока что, должны готовить эти пути для будущего поколения. Конечно, эти пути не в усиленной пропаганде среди молодежи новых идей, может

быть, иногда и правильных, но не дающих пока ничего реального, — идей, которые еще неизвестно к чему приведут хирургию. О них можно говорить только вскользь.

Наша обязанность — показать, чего достигла современная хирургия и что стоит в ней более или менее незыблемо.

В этом отношении я вполне разделяю взгляд Лериша, который говорит, что в сущности мы остались эмпириками, работая так, как будто у каждого из нас есть особый дар, и не заботясь о том, чтобы оставить нашим ученикам и последователям хорошо обоснованную базу, платформу, от которой они могли бы идти выше и дальше, чем мы... Мы не должны продолжать работать так, без метода, имея о разных вещах отрывочные сведения и ожидая всего от нашего личного опыта.

Эту базу Лериш предполагает создать путем обмена мнений крупных хирургов на съездах по разным основным вопросам и «голосовать всякий раз окончательные и определенные решения, с которыми был бы согласен весь мир». Но здесь Лериш несколько увлекается: он забывает, что в конце своей лекции он говорит, что не следует демократизировать хирургию, что, наоборот, ее нужно аристократизировать до максимума. А ведь аристократ индивидуален, индивидуальны в большинстве и хирурги, и думаю мне, что вряд ли скоро наступит время, когда собрание индивидуалистов сумеет вынести решения, которые «признал бы весь мир».

Поэтому я считал бы более правильным не толкать начинающую молодежь на только что намечающиеся в хирургии пути, — пути, на которых, в сущности говоря, еще ничего не сделано, где еще ничего нет, кроме потоков слов, фантазий и редко хороших мыслей, а лучше обращать внимание на то, что более или менее твердо стоит в хирургии, и убеждать изучать сначала это. В хирургии так много передуманного и блестяще исполненного, что серьезное знакомство со всем этим гораздо больше расширит горизонты мышления молодого хирурга, чем современный фейерверк, коварно манящий его к сомнительной славе. Последний путь, конечно, заманчивее, тем более, что он гораздо легче первого.

Для следования по нем и успеха сейчас нужен главным образом хорошо подвешенный язык, и... успех тогда у толпы обычно обеспечен.

Может быть, правда и режет несколько ухо, но что же делать:

Когда всю правду скажем мы юнцу,—  
Не угодим бесперому птенцу;  
Впоследствии ж, когда промчатся годы,  
На шкуре собственной узнает он невзгоды,  
И мнит, что сам он до всего дошел,  
И говорит: учитель был осел. (Фауст Ч. II)

Что еще мешает развитию хирургии и задерживает ее на распутьи — это необыкновенный рост литературы. Пишут буквально все, кому только не лень.

Можно ли прочитать все, что пишется по той или другой специальности? Думаю, что нет. Что же касается до прочтения работ, соприкасающихся с данной специальностью, то уверен, что выполнить это невозможно.

Для такого писания имеются различные мотивы.

Одни пишут потому, что думают, что своими работами делают важные открытия, другие — чтобы закрепить за собой приоритет, третьи — просто для того, чтобы не умолчать, чтобы знали, что в городе N проживает Петр Иванович Добчинский, и наконец, четвертые, теперь особенно многочисленная группа, — для того, чтобы иметь «научный стаж».

Вовсе не ново все то, чего кто-нибудь никогда еще не видел. Большею частью более опытные видели это или нечто подобное и уже давно описали в своих работах.

Но это все личные мотивы и о них говорить не приходится. Сражаться с ними — это уподобиться Дон-Кихоту, ибо человек в личной жизни всегда останется человеком. Можно просить только, чтобы в преследовании своих личных целей не забывали бы и об интересах хирургии.

С другими мотивами, побуждающими к безудержному писанию, можно до некоторой степени бороться, если всмотреться в них

«Чувствуется, пишет Зауэрбрух, что очень много научных работ рождается не по внутренней их необходимости, а потому, что требуется написать что-то научное или потому, что издателю нужно что-либо для какого-либо юбилейного сборника ко дню пятидесятилетия». А что сказать про нас, у которых сборники печатаются к 20, 30, 35, 40 и т.д. летним юбилеям?

От наших издателей и редакторов тоже нет отбоя. Они постоянно просят написать «что-нибудь» в юбилейный сборник, юбилейный номер или просто номер какого-нибудь журнала. Кому нужна эта литература? Ведь юбилейные сборники в общем обречены на забвение.

Количество журналов растет с ужасающей быстротой, как будто в них действительно большая необходимость: для журналов нужны работы и их пишут, а редакторы охотно их принимают, часто мало заботясь о их ценности. Наши губздравы как будто тоже конкурируют между собой в этом направлении, и не успеет один губздрав начать издавать специальный журнал, как сейчас же появляется новый журнал у другого губздрави.

Вразрез с этими фактами звучит фраза Лериша, что «во Франции мы выиграли бы очень много для дела, если бы существовал один только большой хирургический журнал. Во всех странах, говорит он, слишком много журналов».

То же мнение сквозит в статье Зауэрбруха, так же думаю и я. Порождает массу лишних работ не научная мысль и потребность в них, а размножающиеся журналы, возникающие из различных соображений издателей и редакторов, часто вовсе не научного характера.

Я уверен, что многие согласятся со мною, что научная ценность работ теперь значительно понизилась.

«Возьмем любой хирургический журнал за последнее десятилетие. Какая бесконечная работа и как мало новых ведущих вперед мыслей!» (Лик). Или: «Клинические работы в журналах обычно слишком много останавливаются на частностях и переоценивают прежде всего модные методы исследования и их результаты. Трудные и часто вовсе недостоверные исследования крови и соков, химические реакции, преувеличенная рентгеновская диагностика создали удивительное врачевание. Оно уже начинает переставать считаться с тем, что было самым важным в нашем искусстве, — с непосредственным наблюдением больного человека при помощи нашего мышления» (Зауэрбрух).

Кто часто возвращается среди современных молодых врачей, тот не может не обратить внимание на то, как охотно они следят за всякими «коэффициентами» и реакциями, диагностирующими болезнь. *Pium desiderium* — найти реакции для диагноза всех болезней. Как было бы тогда хорошо: сделана реакция, и диагноз ясен. И вот — выдумывают и проверяют реакции. Определяют в крови количество кальция, ищут гипергликемию, гипердреналинемию, каталазу, липоиды и многое другое, стараются притянуть все это к больному для диагноза, а в конце концов оказывается, что при всех этих научнейших исследованиях, просмотрены самые простые и доступные данные, которые объясняют картину болезни или те или другие явления.

Правда, может быть, некоторые из нас и виноваты, как говорит Зауэрбрух, в том, что недостаточно руководят литературной работой своих молодых сотрудников, ибо приходится встречать такие работы, из которых очевидно, что стоящий во главе учреждения, несомненно опытный врач, не просматривал этих работ до помещения их в печати. Маленькое извинение, которое можно принести по этому поводу, заключается в том, что у авторов, несколько подросших, появляется повышенная чувствительность к критике на их работы в какой бы то ни было форме.

К коэффициентам большинство относится *cum gram sails*, но продолжает пользоваться ими у постели больных... чтобы все было научно.

«Возьмем знаменитые мочевые коэффициенты», — говорит Бурже. «Считая только главные, я нахожу их не менее тридцати... Если химик хочет доставить врачу-практику известность, то непременно выразит ему уважение коэффициентом. Это увековечит его имя в потомстве».

Безусловно согласен я с Зауэрбрухом еще в том, что молодых врачей слишком много и слишком рано заставляют заниматься научными работами. В громадном большинстве случаев они не знакомы со сложной техникой современных исследований, нередко от них ускользает даже идея, и если руководитель сам проделал по крайней мере половину работы, то получается еще кое-что, а если нет, то бывает, что лучше, чтобы такой работы вовсе не было. А между тем,

работа сделана, потрачено много времени, надо ее напечатать. К услугам все нарождающиеся журналы...

Давно пора перестать оценивать врачей исключительно главным образом по количеству и объему их произведений.

Большинство таких работ, выходящих из-под кнута профессорского или административного, только засоряет нашу медицинскую литературу, они, может быть, нужны *pro dome sua* и только ничтожная часть их дает кое-что для науки.

Я совершенно уверен, что масса читающих врачей не разбирается в потоке журнальных работ: надо иметь много опыта и знаний в своей специальности, чтобы уметь быстро отличать колосья от сорных трав, т.е. по первым строкам статьи догадаться, стоит ли читать ее дальше или не терять на это зря дорогого времени.

А редакторам и издателям все равно: им важно, чтобы существовал, какой он ни на есть, «их ново-рожденный»... журнал.

Наши хирургические общества тоже завалены работой: доклады и демонстрации без конца. Что демонстрируют: высушенные и раздутые, как колбасы, кишки, опухоли, вырезанные из разных частей тела, людей, двигающих своими конечностями после резекций суставов, или, как говорит Лериш, каждую неделю преподносят гастрэктомии, колоэктомии, остеосинтезы и т. д.

Что же тут особенного? О чем говорить? Похвалить такого хирурга? Не к чему. Все и так знают, что это хирург хороший.

И опять-таки прав Зауербрух, говоря, что Общества забыли свои задачи. В них слишком много слушают и мало критикуют.

Почему? Может быть, мы мало образованы для критики? Тогда надо заполнить этот пробел. Или боимся кого-либо обидеть?

*Знаменательно, что и в Америке начинают появляться статьи подобного же характера. Мне пришлось познакомиться с такой статьей Willis'a (Surgery, Gynec. Obst. 1926, № 3 Mars) уже после того, когда моя статья была сдана в печать. Willis пишет, между прочим, что, судя по статистикам крупнейших хирургических клиник, можно думать, что смертность при операциях на щитовидной железе, желудочно-кишечном тракте и на тазовых органах скоро дойдет до нуля и наступит день, когда смерть больного будет приписываться не техническим погрешностям, не методу хирургического лечения или недостаткам хирурга, а исключительно своеобразным особенностям организма погибшего больного.*

*Подражая оптимизму и блестящему примеру руководящих клиник, все большее и большее число хирургов с незначительным опытом берутся за крупные операции, не учитывая всех трудностей. Результаты этих операций редко появляются в литературе...*

*Автор указывает, между прочим, что в Соединенных Штатах на 110 миллионов населения погибают ежегодно 16 000 человек, т.е. 44 человека, в среднем, в день. Процент смертности, понизившийся при заболеваниях в малом тазу, может объясняться консервативным лечением, вытеснившим раннее хирургическое вмешательство...*

*Ряд фактов приводят автора к выводу, что в современной хирургии таится что-то в корне неправильное.*

При стремлении к научной истине таких мыслей быть не должно. Или не хотим критикой обезкураживать выступление молодых сил? Никоим образом.

«Более зрелые нуждаются в побуждениях со стороны бурной молодежи. Но и этой последней безусловно нужны совет и руководство опытных» (Зауербрух).

Так что же? Кто виноват в том, что хирургия на распутье? Я думаю, что прежде всего то, что не на что опереться ей сейчас на что-либо новое, вылившееся в реальные формы, а во-вторых, и сами мы слишком легкомысленно ведем ее на новые пути.

И вот, стоит она, связанная по рукам и ногам, на старых основах, обремененная ложными путями и упрямством идущих по ним, темпераментом и легкомыслием, бурно-кипучей деятельностью: ее молодых адептов, неумением, может быть, зрелого поколения ввести в русло этот бурный молодой поток и сотнями тысяч пудов печатной бумаги.

Да, стоит она, как русский древний витязь, в раздумьи на перекресте дорог и оглядывается на свое блестящее прошлое...

Скоро ли выйдет она на новый, истинный и славный путь!?

## ЛИТЕРАТУРА

- Sauerbruc. h. Arch. f. klin. Chirurgie. 1925. Liek. Ibidem. 128. s 544. 1924 Idem. Ibid. 137. s 174. 1925. Rowsing. Gastrocoloptosis. Leipzig 1914. Ohly. Arch. f. klin. Chir. 128. S. 505. 1924. Kreuter Г. Deut. Zeitschr. f. Chir. 172. Westermann. Zeitschr. f. urolog. Chir. Bd. 16; 1924. Sudeck. Die Chirurgie Kirschner-Nordmann. Lief. 2. 1925. R. Leriche. La presse medicale № 39. 1925. Maurice Duplay. Nos medecins. Paris. Бурже. Некоторые заблуждения и обманы в модной медицинской науке. СПб. 1911. Перевод со 2-го издания. Sauerbruch. Munch. med. Wochenschr. 1926 N. 2. Он же. Arch. f. kl. Chirurgie, Bd. 138, s. 428—1925.*



Ю. К. АБАЕВ

## ПРОФЕССОР С. П. ФЕДОРОВ И ЕГО СТАТЬЯ «ХИРУРГИЯ НА РАСПУТЬИ»

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

История учит, какие ошибки  
нам предстоит совершить.

Л. Питер

Статья посвящена выдающемуся российскому ученому, хирургу-новатору С. П. Федорову (1869—1936), создателю крупной отечественной хирургической школы. Дано описание жизненного пути и творчества ученого на переломе эпохи — в до- и послереволюционный периоды, его достижений в различных областях хирургии. Особое внимание уделено статье С. П. Федорова «Хирургия на распутьи», вызвавшей многочисленные отклики и острую полемику по злободневным проблемам не только хирургии, но и медицины в целом. Подчеркнута их актуальность для настоящего времени.

**Ключевые слова:** С. П. Федоров, хирург-новатор, творчество, достижения, научная школа, статья «Хирургия на распутьи».

*The article is dedicated to S. P. Fyodorov (1869—1936), a founder of the great national school of surgery. The scientist's path of life and creative activities in the pre- and post-revolutionary periods, the epoch turning point, as well as his achievements in various fields of surgery are described. Special attention is paid to S. P. Fyodorov's publication «Crossroads Surgery» that caused numerous comments and bitter debates concerning red hot issues of both – the surgery and medicine as a whole. Their actuality up to nowadays is stressed.*

**Key words:** S. P. Fyodorov, innovative surgeon, creative work, achievements, scientific school, publication «Crossroads Surgery».

HEALTHCARE. 2020; 3: 70—80.

PROFESSOR S. P. FYODOROV AND HIS ARTICLE «CROSSROADS SURGERY»

Yu. K. Abayev

В истории российской хирургии немало имен видных хирургов, среди них особо следует выделить имя Сергея Петровича Федорова — крупнейшего хирурга первой трети XX в. Профессор С. П. Федоров — статский советник, почетный лейб-хирург Его Императорского Величества, с первых дней после Октябрьской революции стал во главе советской хирургии и был признанным ее лидером до конца своей жизни. Он известен как основоположник урологии, хирургии желчных путей и нейрохирургии в Российской империи и в СССР [1—8].

Потомственный дворянин, старший сын действительного статского советника, главного врача Басманной больницы Сергей Федоров вырос в условиях полного достатка и наилучшего домашнего воспитания. Он свободно владел немецким и французским языками, но к другим предметам обязательной программы среднего образования интереса не испытывал. В семнадцать лет окончил гимназию и был принят на медицинский факультет Московского университета. В этот период на факультете преподавали такие видные деятели медицинской науки, как анатомы Д. Н. Зернов и М. Н. Никифоров, физиолог И. М. Сеченов, биолог К. А. Тимирязев, гистолог А. И. Бабухин, патолог А. Б. Фохт, фармаколог В. С. Богослов-

ский, бактериолог Г. Н. Габричевский, хирурги Н. В. Склифосовский и А. А. Бобров, терапевты Г. А. Захарьин и А. А. Остроумов, педиатр Н. Ф. Филатов, гинеколог В. Ф. Снигирев, психиатр А. Я. Кожевников и др. Не трудно представить, что подготовка будущих врачей осуществлялась на высоком научном и педагогическом уровнях, высок был и нравственный потенциал этих ученых [9—12].

Круг интересов студента Федорова отличался разнообразием, он серьезно изучал не только нормальную и патологическую анатомию, оперативную хирургию, но и бактериологию, гистологию, на старших курсах глубоко занимался клиникой внутренних болезней. Искусству собирать анамнез учился у Г. А. Захарьина, а объективного обследования больного — у А. А. Остроумова. Однажды профессор Г. А. Захарьин, заметив, с каким интересом С. П. Федоров изучал терапию, спросил: «По-видимому, Вы хотите стать хорошим терапевтом?», на что получил ответ: «Я серьезно изучаю терапию, чтобы стать хорошим хирургом» [11, 13, 14].

Сергей Петрович окончил медицинский факультет в 1891 г., получил диплом «лекаря с отличием» и место сверхштатного ординатора хирургического отделения Новоекатерининской больницы. Отныне его

одолевало любопытство прирожденного исследователя и, обретая навыки хирурга, одновременно он занимался в Патологическом анатомическом институте и в экспериментальной лаборатории при Басманной больнице. Довольно быстро ему удалось впервые в Российской империи изготовить холерный анатоксин и лечебную противостолбнячную сыворотку, а вслед за тем защитить докторскую диссертацию на тему «Экспериментально-клиническое исследование по вопросу о столбняке» (1895) [15, 16].

Когда ему исполнилось двадцать четыре года, директор факультетской хирургической клиники Московского университета профессор А. А. Бобров предложил смышленому ординатору, проявлявшему большие способности в хирургии, должность сверхштатного ассистента и навсегда остался для С. П. Федорова «незабвенным учителем», не только открывшим ему секреты хирургического мастерства, но и отшлифовавшим его характер. Сергей Петрович не «заводил» себе врагов, откровенно высказывал свои взгляды, не принимал в расчет возможные неблагоприятные последствия и никогда не забывал, что на первом месте должен находиться больной и его интересы, а не стремление выполнить необычную или очень сложную операцию. В двадцать семь лет его утвердили в звании старшего ассистента кафедры, а вскоре и приват-доцентом курса диагностики хирургических болезней. В короткое время он стал любимым лектором студентов и прикомандированных к кафедре для усовершенствования врачей-хирургов [11, 17].

Хорошо зная иностранные языки, молодой ученый пристально следил за медицинской литературой, побывав в зарубежных командировках, быстро внедрил асептический метод, приобрел рентгеновскую установку, цистоскопы, освоил эзофагоскопию, сконструировал ректоскоп и разработал свой метод ректоскопии. Он обучал врачей новым методам обследования и начал составлять ежегодные отчеты клиники с их анализом. К концу столетия С. П. Федоров был уже сформировавшимся клиницистом, прекрасным хирургом и педагогом [18].

В 1899 г. Сергей Петрович женился на Евгении Николаевне Коншиной из семьи текстильных фабрикантов. Этот брак приобщил его к крупной российской буржуазии и дал полную материальную независимость. В качестве свадебного подарка невеста получила особняк в Москве на Пречистинке (в настоящее время — Дом ученых РАН). Женильба расширила связи с представителями мира искусства, к которому принадлежала его жена. Сам С. П. Федоров хорошо играл на рояле, пел, сочинял романсы. Его гостеприимство привлекало в дом певцов, музыкантов, художников. Среди гостей были известные медики — И. П. Павлов, Г. И. Турнер, Э. Р. Гессе, Р. Р. Вреден. Однако ни увлечение искусством и умение весело проводить свободное время, ни богатство и семей-

ная жизнь не увели Сергея Петровича в сторону от избранного пути хирурга [11].

Профессор А. А. Бобров высоко ценил талант своего лучшего ученика и прекрасно понимал, что для реализации его творческого потенциала необходимы новые рубежи. Такая возможность появилась в 1903 г., когда был объявлен конкурс на избрание профессора кафедры госпитальной хирургии Императорской Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге (клиника и кафедра основаны в 1841 г. Н. И. Пироговым). Ему пришлось соперничать с Р. Р. Вреденом, И. А. Праксиным, Г. Ф. Цейдлером, А. И. Кудряшовым и А. В. Орловым, и он победил с разницей в один голос. Администрация академии чрезвычайно плохо отнеслась к его появлению в стенах академии, где «чужаков», как правило, не жаловали [7, 19].

Много сил и энергии приложил новый заведующий кафедрой для реорганизации, оснащения и налаживания учебной, научной и лечебной работы. Согласно современным требованиям были переоборудованы перевязочные и операционные, на должный уровень поставлена работа клинко-диагностической лаборатории, создан патологоанатомический музей, эндоскопический кабинет, налажены связи с морфологическими кафедрами. По инициативе Сергея Петровича в 1907 г. организовано Петербургское общество урологов, создан урологический институт, где проходили специализацию врачи. В этот период клиника С. П. Федорова начала заниматься проблемами хирургии нервной системы, абдоминальной и торакальной хирургии, травматологии и ортопедии, онкологии, переливания крови, обезболивания. Начала формироваться научная школа ученого [20—23].

Сергей Петрович был настолько талантлив, что ему даже не завидовали. Он разрабатывал новые методы диагностики, хирургические вмешательства, варианты общего обезболивания, оставляя местную анестезию «любителям оперировать в новокаиновом болоте», конструировал хирургические инструменты. Современники утверждали, что у него «легкая рука» и поражались изяществу, с каким он без спешки и лишних движений, быстро и бескровно выполнял операции. Высокий, стройный, щегольски одетый блондин с румяным лицом и глянцевой лысиной, с молодецкими усами и ухоженной бородкой, с пенсне, сквозь стекла которого блестели веселые глаза и с неременной сигарой в зубах, он привлекал к себе внимание в любом обществе. Среди профессуры выделялся аналитическим умом, не приемлющим догм и умением мгновенно выделить самое существенное из потока информации. В нем уживались осторожность опытного доктора, не способного увлекаться необоснованными предположениями, с азартом первопроходца, готового с риском вторгнуться на неизведанную территорию. Благоговевшие перед ним врачи, в том числе интернисты, единодушно избравшие его — единственного хирурга — почетным

членом Московского терапевтического общества, величали профессора С. П. Федорова «художником», «виртуозом», а то и просто «корифеем», что ему вовсе не льстило, а скорее тяготило. Уж он-то знал себе цену и рассматривал себя как человека, безусловно одаренного, но все-таки, главным образом, удачливого. Недаром близкие и далекие от всякой мистики люди всерьез полагали, будто родился он под счастливой звездой [11].

К началу Первой мировой войны Сергей Петрович был действительным статским советником, ординарным профессором Военно-медицинской академии, лейб-хирургом Императорского двора, совещательным членом Военно-санитарного Ученого комитета и Медицинского совета Министерства внутренних дел. Его парадный мундир украшали ордена Святого Станислава III степени, Святой Анны III степени, Святого Владимира III степени и медали. Во время войны он сопровождал императора при его выездах из Петрограда. В последний вечер своего царствования 2 марта 1917 г. Николай II долго обсуждал с лейб-хирургом перспективы жизни и здоровья наследника. Лишь после категорического утверждения профессора о неизлечимости болезни цесаревича император отрекся от престола за себя и за сына [13].

Февральскую революцию С. П. Федоров воспринял без воодушевления проявленного радикально настроенной интеллигенцией, но все-таки с надеждой на перемены к лучшему. Трудные годы он пережил после Октябрьского переворота 1917 г. За плечами 26 лет врачебной деятельности, из них 14 лет работы профессором Военно-медицинской академии — это была зрелость, расцвет творческих сил. Предстояло прожить еще 19 лет и все эти годы, за исключением последних двух лет болезни, были отданы хирургии. Самые ценные труды, вошедшие в «золотой фонд» хирургии, созданы Сергеем Петровичем в этот период [24].

Ученый с мировым именем, человек материально независимый, тесно связанный с царским двором, он, однако, не последовал примеру многих представителей своего класса и отказался от эмиграции. Занял твердую позицию патриота, не допуская мысли о том, чтобы навсегда покинуть Россию, несмотря на многочисленные предложения брата уехать за границу. Он считал, что врачи его уровня востребованы при любом социальном устройстве государства.

Патриотизм С. П. Федорова и его достижения в хирургии были замечены. По распоряжению Главного военно-санитарного управления Красной армии в апреле 1920 г. его командировали в Москву для выполнения «особо важных и секретных дел». Чрезвычайная таинственность поручения могла объясняться ухудшением здоровья председателя Высшего совета народного хозяйства РСФСР А. И. Рыкова, страдавшего от рецидивирующей боли в брюшной полости или секретаря ЦК РКП(б) Л. П. Серебрякова,

у которого после ранения возникло «общее заражение крови». После возвращения в Петроград 1 мая 1920 г. Сергей Петрович был арестован [15].

Из письма арестованного профессора С. П. Федорова В. И. Ленину 2 мая 1920 г.: «...Я ни на что не жалуюсь и не прошу ничего... Вы должны понять, что мы люди науки и практические врачи (не занимающиеся специально общественной деятельностью) не можем принадлежать к политическим партиям и не должны подвергаться гонениям. Мы лечили и лечим всех, к каким бы партиям ни принадлежали наши больные. Я не знаю еще, в чем меня обвиняют, но я знаю одно, что, так же как и прежде, занимаюсь своим делом и наукой, и не принадлежал и не принадлежу ни к каким политическим организациям. Таковы мы, я думаю, все занимающиеся научно-практической деятельностью и мы далеко бы уклонились от нашей прямой обязанности помогать человечеству, если бы стали на другую точку зрения. Повторяю, что винить и преследовать нас за это нельзя... Надеюсь, что Вы можете понять меня и оценить как нужно мое письмо. Снимите с нас нравственный гнет и дайте нам душевный покой, — материальные лишения переносить легче. Не губите нас неразумно, этим губите и себя» [25].

Следствие продолжалось четыре месяца. Значительный вклад в освобождение профессора внесло ходатайство М. Горького. Писатель изложил В. И. Ленину свое мнение относительно некоторых российских деятелей науки: «Я знаю, что Вы привыкли «оперировать» массами и личность для Вас — явление ничтожное, — для меня Мечников, Павлов, Федоров — гениальнейшие ученые мира, мозг его» [26]. Горький настойчиво просил Ленина о скорейшем освобождении С. П. Федорова. В сентябре 1920 г. суд приговорил профессора к пяти годам тюремного заключения условно.

Сергей Петрович вернулся в свою клинику и работал до сентября 1921 г., когда его вновь арестовали. Собирались ли его «перевоспитать» или казнить как неисправимого монархиста, неизвестно, поскольку в судьбу профессора вмешался человек, обладавший достаточной властью, чтобы затребовать от петроградских чекистов разъяснений о причинах задержания лучшего хирурга Красной армии. Это был Ф. Э. Дзержинский. В ноябре С. П. Федорова выслали на вольное поселение в Москву. По приезду в столицу внешний вид репрессированного профессора был далеко не такой бравый, как раньше: полувоенная форма вместо прежней генеральской шинели, на ногах валенки и даже лихие, закрученные кверху усы опустились. Тем не менее, по воспоминаниям известного терапевта профессора М. П. Кончаловского, он быстро оправился, стал «первым консультантом» в городе и с января 1922 г. начал оперировать в больницах и военных госпиталях [27].

Отныне удача не отступала от С. П. Федорова. В 1923 г. ему разрешили до окончания срока ссылки

вернуться в Петроград и вновь занять свою кафедру. Правительство подарило ему автомобиль и вернуло дачу на черноморском побережье (1926). Его беспрепятственно выпускали за границу, простили даже вполне диссидентскую по тем временам статью о кризисе хирургии «Хирургия на распутье» (1926), хотя рецензенты утверждали, что эта работа написана «под влиянием западных веяний» и «пропитана едкой горечью разочарования и унылого пессимизма», а сам автор так и «не вооружился безупречной оптикой диалектического материализма». В 1927 г. ему присвоили звание заслуженного деятеля науки РСФСР. Во врачебных кругах ходили осторожные слухи о его неоднократных встречах со Сталиным. Вершиной советской карьеры С. П. Федорова стала успешно произведенная операция Г. К. Орджоникидзе — удаление почки по поводу туберкулеза (1929). Вероятно, именно за это оперативное вмешательство его первым из хирургов СССР наградили орденом Ленина (1933) [7, 11, 13].

Однако у современников складывалось впечатление, что официальное признание заслуг не столько радовало, сколько угнетало Сергея Петровича. У него нарастали сосудистые изменения, обусловленные атеросклерозом. Все реже он посещал врачебные съезды и заседания медицинских обществ, замыкаясь среди духовно близких ему людей. Как вспоминал М. П. Кончаловский, в 1934 г. профессор еще сохранял генеральскую осанку и на международном конгрессе великолепно изъяснялся по-немецки и по-французски, но выглядел уже иначе, «печать грусти легла на его умные глаза, в беседе не было обычной живости» [27].

Он угад 15 января 1936 г. и похоронен на кладбище Александро-Невской лавры в Ленинграде. Центральная пресса сообщила о кончине от тяжелой и продолжительной болезни орденосца, заслуженного деятеля науки, профессора Военно-медицинской академии, «выдающаяся хирургическая деятельность которого принесла ему мировую известность», и напечатала скверную фотографию с худым невеселым лицом. Мемориальная доска в честь С. П. Федорова установлена на здании клиники госпитальной хирургии Военно-медицинской академии. С похоронами Сергея Петровича связана смерть великого физиолога И. П. Павлова. Глубоко уважающий своего коллегу и соратника, Иван Петрович, несмотря на преклонный возраст, проделал весь путь до Александро-Невской лавры пешком без головного убора, несмотря на сильный ветер и снег с дождем. Простудившись во время похорон, он заболел пневмонией и умер 27 февраля, пережив своего друга всего на 42 дня [11].

Профессор С. П. Федоров оказал колоссальное влияние на развитие хирургии. Научное наследие ученого велико: более 150 работ на русском и иностранных языках, 11 монографий и руководств. Он со-

здал одну из самых крупных хирургических школ не только в России, но и в Европе. Это 93 доктора наук, 32 профессора, 7 академиков, 1 член-корреспондент АМН СССР, 4 лауреата Ленинской премии, 4 лауреата Государственной премии СССР. Среди них такие известные ученые, как Н. В. Антелава, А. И. Васильев, В. И. Добротворский, Е. И. Захаров, Н. Н. Еланский, И. С. Колесников, А. И. Кукуджанов, П. А. Куприянов, А. В. Мельников, С. Р. Миротворцев, В. А. Оппель, А. Л. Поленов, К. С. Сапожков, А. В.-Смирнов, П. Я. Страдынь, И. М. Тальман, Г. Р. Хундадзе, А. А. Чайка, В. Н. Шамов, В. Н. Шевкуненко и др. Обойти своего учителя по научно-педагогическому вкладу в хирургию не удалось ни одному из его учеников [28—33].

Особенно много С. П. Федоров и его школа внесли в развитие урологии. Первым в мире Сергей Петрович произвел одномоментную чреспузырную аденомэктомию (1899). В 1911 г. опубликовал «Атлас цистоскопии и ректоскопии». Капитальным является классический труд «Хирургия почек и мочеточников» (1923—1925), ставший руководством для многих поколений хирургов и урологов. Его учениками издан ряд руководств и монографий: «Уретроскопия и эндоуретральные операции» и «Уросепсис» (А. И. Васильев, 1925, 1945, 1955), «Атлас цистоскопии» (Н. С. Перешивкин, 1928), «Хирургия почек и мочеточников» (И. М. Тальман, 1934) и др. [20, 21, 29]. Значительный вклад внесен в абдоминальную хирургию. Одним из первых в России С. П. Федоров начал применять эзофагоскопию и ректороманоскопию. В 1902 г. первым произвел гастроэктомию с резекцией нижнего отдела пищевода и выполнил резекцию толстой кишки. Его монография «Желчные камни и хирургия желчных путей» (1918, 1934) стала настольной книгой хирургов и ценным пособием для терапевтов. По обилию практических советов и широте обобщений этот труд не утратил своего значения до настоящего времени [19, 34, 35].

Не обошел в своих исследованиях Сергей Петрович торакальную и военно-полевую хирургию, нейрохиргию, травматологию, ортопедию, онкологию, бактериологию. Впервые в мире в его клинике применен внутривенный гедоналовый наркоз (1909), называемый за рубежом русским методом обезболивания, а в 1934 г. — эвипановый наркоз. Именно в клинике С. П. Федорова первым в СССР В. Н. Шамов произвел переливание крови с учетом групповой принадлежности (1919) [23, 30—32].

Важной заслугой Сергея Петровича является издание совместно с Я. О. Гальперном журнала «Новый хирургический архив» (1921), первого хирургического журнала, созданного в годы гражданской войны и послевоенной разрухи. Совместно с С. С. Гирголавым и А. М. Мартыновым он был редактором 1-го издания БМЭ, редактором девятитомного «Руководства практической хирургии».

Профессор Н. Н. Еланский ставил в один ряд Н. И. Пирогова и С. П. Федорова, внесших наибольший вклад в развитие российской хирургии. Он писал: «...Если с именем Пирогова связано начало русской хирургии вообще, то с именем С. П. Федорова связан наиболее блестящий период ее, охватывающий первую треть XX в. Этот период русской хирургии может быть по праву назван Федоровским, так же, как период с 1836 по 1881 г. должен называться Пироговским» [3]. Будучи известным ученым, Сергей Петрович олицетворял пример необычайной скромности в оценке собственных достижений. В одной из своих работ он писал: «Мы — старое поколение, уже народившееся более молодое и нарождающееся совсем юное должны быть не только благодарны своим учителям и чтить их память за первые шаги, которые они сделали, чтобы создать отечественную хирургию, но и неустанно продолжать чтить память Н. И. Пирогова, который был и остается нашим общим учителем». Эти слова в полной мере могут быть отнесены к самому С. П. Федорову.

Один из лучших хирургов своего времени, профессор С. П. Федоров был не только выдающимся ученым, но и прозорливым мыслителем. В 1926 г. в журнале «Новый хирургический архив» он опубликовал статью с тревожным названием «Хирургия на распутьи» [36]. Статья касалась настоящего и будущего хирургии и размышления автора по этому поводу были отнюдь не радостными. В это время хирургия демонстрировала успехи, связанные с открытием антисептики, асептики, применением обезболивания и вдруг появляется статья, ставящая под сомнение ее достижения. И написал ее не какой-нибудь неудачник, а мэтр хирургии, чьи труды были хорошо известны далеко за пределами России. Не помогал объяснить пессимистическую тональность этой публикации и возраст автора (57 лет).

Сергей Петрович писал, что хирургия многого достигла в результате открытий Р. Вирхова, Л. Пастера, Д. Листера, Р. Коха и других ученых. В конце XIX в. она быстро развивалась, отвоевывая одну за другой области, ранее считавшиеся сферой исключительно внутренней медицины. Но прошли годы и этот «самый блестящий период развития хирургии завершился... ибо у большинства зрелых хирургов поколеблена вера в могущество хирургии».

Медицинское сообщество восприняло статью как проявление разочарования С. П. Федорова хирургией. Непререкаемый авторитет лидера российской хирургии, поднятые в статье проблемы не оставили равнодушных, всколыхнули хирургическую мысль, вызвали многочисленные отклики и острую полемику, которая продолжалась в течение нескольких лет [37—41]. З. П. Соловьев — один из организаторов советского здравоохранения — прочитал публичную лекцию на тему «Пути и распутья современной медицины». Появились статьи профессоров В. А. Оппеля,

А. П. Губарева, В. В. Иванова и других ученых, где вместе с реверансами в адрес автора содержалось множество критических замечаний [42—44], но были и сочувственные отзывы [45]. К. В. Волков (Ядрин, Чувашская АССР) писал: «Как тревожный сигнал бедствия прозвучала раздавшаяся с капитанской вышки потерявшего курс корабля статья С. П. Федорова — этого Агамемнона русской хирургии... подобно свежему порыву норд-оста она всколыхнула ровную плоскость заштилеванного хирургического мышления» [46].

В чем состояла суть беспокойства известного хирурга и почему он решил поделиться с коллегами тревогой за судьбу дальнейшего развития своей специальности? Основные тезисы состояли в следующем:

- хирургия обособилась от других наук и дисциплин;
- хирургия не может развиваться лишь на эксплуатации анатомического принципа оперирования;
- проблемы в лечении заболеваний хирургии решают без должного научного обоснования только лишь с помощью скальпеля;
- хирурги не знают историю своей специальности, не считают с тем, что было сделано до них, не учитывают свой и чужой негативный опыт;
- существует мода на некоторые операции, что отрицательно сказывается на результатах лечения;
- выйдя на ложные пути, хирурги продолжают им следовать;
- чрезмерное дробление медицинских специальностей приводит к потере широты клинического мышления;
- развитию хирургии препятствует необоснованный рост числа публикаций и медицинских журналов;
- в научных обществах мало критики, что способствует внедрению в практику необоснованных концепций и методик.

Только перечисление проблем, которыми был озабочен корифей российской хирургии, вызывает восхищение его прозорливостью. И это не полный список вопросов ученого к своим коллегам, названы лишь самые главные. Даже при поверхностном взгляде очевидна их актуальность и для нашего времени.

С. П. Федоров пишет об упадке хирургии: «XIX век был расцветом медицинской науки, таким, который знала только старая Греция и Александрия. И так же, как тогда, после блестящих успехов наступили годы истощения, утомления и бедности, так и теперь после XIX века следует период покоя и утомления. Нет больше новых целей, и все возвращается в установившихся рамках прошлого... Кто виноват в том, что хирургия на распутье? Я думаю, что, прежде всего то, что не на что опереться ей сейчас на что-либо новое... и сами мы слишком легкомысленно ведем ее на новые пути. И вот, стоит она, связанная по рукам и ногам, на старых основах, обремененная ложными

путями и упрямством идущих по ним, темпераментом и легкомыслием, бурно-кипучей деятельностью ее молодых адептов, неумением, может быть, зрелого поколения ввести в русло этот бурный молодой поток и сотнями тысяч пудов печатной бумаги».

Анализируя негативные тенденции в хирургии, Сергей Петрович остановился на таких вопросах, как незнание истории, неоправданное расширение показаний к операциям, удовлетворенность лишь анатомическими результатами лечения, ориентация на модные тенденции, увлеченность количественными показателями в ущерб глубокому качественному анализу результатов лечения, чрезмерная специализация и лавинообразный рост ничем не оправданных публикаций в журналах.

«Можно подумать, — пишет С. П. Федоров, — что некоторым хирургам положительно не дают спать лавры братьев Мэйо... сплошь и рядом приходится встречаться со многими «новыми» мыслями и открытиями, которые были высказаны или сделаны много лет тому назад». Сергей Петрович огорчен тем, что «опыт, сын ошибок трудный» не учитывается хирургами, и став на ложный путь они продолжают по нему следовать. Чтобы убедиться в актуальности суждения известного ученого, достаточно полистать современные медицинские журналы и диссертации, в которых немало «новых» мыслей и открытий, высказанных и сделанных в прошлые годы. Происходит это от незнания истории своей специальности и отсутствия познаний в смежных дисциплинах, отсюда легковверное увлечение псевдоновыми идеями и упорное следование по ложным путям. А между тем бесценный опыт, накопленный предыдущими поколениями, способен уберечь от повторения прежних ошибок и заблуждений.

Рассуждая о необходимости гипотез в научном поиске, С. П. Федоров считает, что ожидать пользы от них можно, только если они строятся на научных фактах и представлениях. В противном случае ждать от этого какого-либо прока нельзя. При этом он указывает на отсутствие критики сомнительных гипотез: «Критика таких положений ничтожна, ибо достойные доверия специалисты с ними не считаются, а те, кому они преподносятся — хирурги — сами не знают, что сказать, потому что мало образованы, как и те, которые их преподносят. Общества забыли свои задачи. В них много слушают и мало критикуют». Его поддерживает активный участник полемики К. В. Волков: «Факт налицо: хирургическая критическая мысль лежит в параличе». И сейчас критика отсутствует в научных аудиториях, ее нет на страницах медицинских изданий. Редкие журналы, да и те не часто приводят важные для читателя комментарии известных специалистов, примечания редколлегии к той или иной статье, публикуют дискуссии. А ведь без критики в клиническую практику нередко внедряются необоснованные новомодные подходы, концепции и методики.

Что касается подготовки хирургических кадров, Сергей Петрович считал, что «... в образовании своем хирург должен идти от общего к частностям, т. е. от общей хирургии к ее отделам ... для того, чтобы возможно быстрее сделаться крупным специалистом. Обратный путь усеян терниями и хирург, нарождающийся из специалиста, остается или слабой посредственностью или наоборот как любят у нас говорить при известной «самобытности» достигает иногда и выдающегося положения, потеряв, однако, массу времени на дополнительное хирургическое самообразование и открыв попутно не один раз Америку».

С. П. Федоров признавал специализацию и говорил, что «... можно быть на высоте хирургической техники и хирургического образования, но невозможно быть одинаково компетентным во всех областях хирургии и одинаково успешно научно работать в них». Однако был противником чрезмерной специализации, полагая, что очень узкая специализация, обрастая массой мелочей, убивает «способность к широкому медицинскому мышлению». Процесс дробления медицинских специальностей продолжается и сейчас. Чрезмерная специализация неминуемо приводит к созданию «лоскутной» модели медицины и формирует «пиксельное» мышление. В результате при обилии узких специалистов трудно найти врача, способного оценить состояние пациента в целом [32, 47].

Большое значение в подготовке и воспитании будущего врача Сергей Петрович придавал фундаментальному образованию: «Я бы считал более правильным не толкать начинающую молодежь на только что намечающиеся в хирургии пути — пути, на которых, в сущности говоря, еще ничего не сделано, где еще ничего нет, кроме потоков слов, фантазий и, редко, хороших мыслей, а лучше обратить внимание на то, что более или менее твердо стоит в хирургии и убеждать изучать сначала это».

Мнение С. П. Федорова актуально для нашего времени, когда в медицину широко внедряется высокотехнологическая аппаратура. При подготовке хирургов первостепенное значение имеет обучение общей хирургии, освоение открытых вмешательств и лишь в последующем овладение новыми медицинскими технологиями (эндоскопические, микрохирургические, эндоваскулярные и др.). При этом увеличение технических возможностей кратно увеличивает значение интеллекта, знаний и опыта хирурга. Очевидно, что на фоне рациональной специализации значение базового медицинского образования вообще и общехирургической подготовки в частности, а также широкого клинического кругозора, будет возрастать. Обучение у постели больного, клинические обходы, консультации и разборы пациентов, перевязки и операции должны оставаться в приоритете, а не выхолащиваться в угоду модным образовательным технологиям (симуляционное обучение!) и излишней коммерциализации учреждений здравоохранения.

Этот уникальный опыт отечественной медицины нельзя утратить [48, 49].

Академик А. Г. Чучалин утверждает: «Если мы хотим качественно изменить здравоохранение, необходимо максимально приблизить профессорско-преподавательский состав к практической медицине. В России, в отличие, скажем, от США и Великобритании, разрешается вести преподавание у постели больного. Это большое преимущество... но в действительности приходится бить тревогу, так как многие кафедры практически лишены лечебных баз, а студенты не допускаются к ведению больных. Причины этого отчасти финансовые, отчасти правовые. Есть и кадровые причины. К руководству пришло поколение врачей-администраторов, которые сами чаще всего не воспитывались у больничной койки» [цит. по 47].

Американский профессор Н. Л. Фред считает, что гипоскиллия (недостаток клинических навыков) — обычное явление в современной медицине: «Врачи не способны опросить больного, собрать анамнез, провести грамотное физикальное обследование, критически осмыслить собранную информацию, составить добротный план лечения и адекватно оформить историю болезни... эти доктора не могут рассуждать здраво и не отличаются коммуникабельностью... берутся лечить каждого, а о происхождении заболевания не имеют никакого представления. Они прописывают всевозможные анализы и процедуры, но не всегда знают, как их назначить и как интерпретировать результаты, играют показателями, применяют множество сложнейших тестов и процедур, предпочитая лечить скорее цифры, а не самого пациента» [50].

Фундаментальное базовое медицинское образование должно уберечь от ложных путей, принятия неверных решений и бездоказательных методик, от цинично-прагматического искушения лечить не больного, а болезнь. В подготовке к практической деятельности врачей необходима четкая система приоритетов. Прежде всего — это пациент со всеми его физическими и душевными особенностями, клиническая картина заболевания и лишь затем данные, пусть даже самых современных, инструментальных и лабораторных методов исследования. К сожалению, на клинические кафедры медицинских вузов приходят молодые преподаватели, которые сами толком не знают, как провести физикальное обследование [47, 51].

Профессор С. П. Федоров писал: «Мешает развитию хирургии необыкновенный рост литературы. Пишут буквально все, кому не лень... а к их услугам... все нарождающиеся журналы... количество журналов растет с ужасающей быстротой, как будто в них действительно большая необходимость: для журналов нужны статьи и их пишут, а редактора охотно их принимают, часто мало заботясь о их ценности... Порождает массу лишних работ не научная мысль и потребность в них, а размножающиеся журналы, воз-

никающие из различных соображений издателей и редакторов, часто вовсе не научного характера... Давно пора перестать оценивать врачей исключительно главным образом по количеству и объему их произведений. Большинство таких работ, выходящих из подкнута профессорского или административного, только засоряет нашу медицинскую литературу... А редакторам и издателям все равно: им важно, чтобы существовал, какой он ни на есть, «их новорожденный»... журнал».

Актуальность мнения Сергея Петровича для настоящего времени трудно переоценить. Сейчас еще в большей степени, чем ранее характерна погоня за количеством публикаций, индексами публикационной активности и цитирования, что подстрекает к злоупотреблениям и стимулирует поток бумаготворчества. Легкости опубликования любого «научного опуса» благоприятствует неоправданное обилие печатных изданий. Только в перечне ВАК Беларуси насчитывается около полусотни медицинских журналов. К этому следует добавить немалое число коммерческих изданий и впечатляющие возможности современных информационных технологий. Издание монографии, сборника, статьи все чаще происходит по принципу «кто нашел спонсора». При этом должный профессиональный контроль над содержанием подобных изданий, как правило, отсутствует. Авторы статей и книг зачастую ангажированы, а предлагаемая ими печатная продукция конъюнктурна, субъективна и малодостоверна.

Информационное пространство захлестнула волна поверхностных статей, лекций, «рандомизированных» исследований, метаанализов с призывом верить исключительно им, хотя авторитетные специалисты предостерегают от слепого восприятия написанного. М. Angell, главный редактор одного из самых престижных научных медицинских журналов «New England Journal of Medicine», пишет: «Сейчас просто невозможно верить большей части опубликованных клинических исследований» [52]. Об этом говорит и R. Horton, главный редактор не менее влиятельного медицинского журнала «The Lancet»: «Многое из того, что публикуется неверно» [53].

Врачу, тем более молодому и малоопытному, сложно разобраться в лавинообразно нарастающей информации. Нобелевский лауреат П. Эрлих (1854—1915) еще в начале XX в. говорил: «Мы, медики, беззащитны перед натиском литературы, и лишь тот, кто запасся путеводной идеей, не захлебнется в океане книг, журналов и статей». Этому необходимо учиться, начиная с вуза — где и как получать достоверную информацию.

Говоря о взаимоотношении хирургии с другими дисциплинами, С. П. Федоров усомнился, наука ли хирургия. Он разделял мнение французского хирурга Р. Лериша о том, что хирурги бывают «...грубо невежественны подчас в самых банальных вопросах и зависит это от того, что хирургия не познала еще

истины. Поэтому столько различных мнений, взглядов и методов хирургического лечения». Вера в могущество хирургического метода лечения в начале XX в. порой доходила до абсурда. Ф. В. Абрамович (Мозырь, БССР) в отклике на статью «Хирургия на распутье» привел курьезно-трагический пример, когда провинциальный хирург «лечил» холеру, производя лапаротомию и промывая кишечник раствором сулемы с летальностью 100% [54]. С. П. Федоров в качестве бездоказательных оперативных вмешательств приводит удаление симпатических узлов на шее при эпилепсии и фиксирующие операции при спланхноптозах (гастроптоз, колоноптоз, нефроптоз), применение которых основывалось не на понимании этиологии и патогенеза, а только на внешнем проявлении заболевания.

Без малого век прошел после публикации статьи «Хирургия на распутье». За это время клиническая медицина достигла таких высот, которые современники С. П. Федорова не могли представить даже в самых смелых мечтах: пересадка органов, внутрисосудистая хирургия, реимплантация конечностей, эндоскопические операции, коррекция врожденных пороков плода, операции по изменению внешности и пола человека и многое другое, что позволяет сохранить жизнь и улучшить ее качество. Но когда Сергей Петрович писал статью, хирургия также могла многое. Почему же он считал, что она на распутье? Менялись и прогрессировали технологии в хирургии, но психология работающих в ней людей почти не изменилась и под «распутьем» имелась в виду прежде всего эта часть профессиональной деятельности хирургов. И сейчас, как и 100 лет назад, некоторые хирурги пытаются оперировать почти все, что с их точки зрения не так расположено и хоть в какой-то степени имеет отношение к жалобам пациента [47].

Ошибочные пути в медицине были, есть и будут. Главное вовремя определить, что свернул не туда, а это во многом зависит от нравственных качеств врача. В последние годы возрастает влияние коммерсантов от медицины. Этой реальности трудно противостоять, особенно молодому, неискушенному медику при отсутствии гуманитарного образования, «исторической прививки» и мудрого наставника рядом. Именно человеческий фактор и нравственность определяют тренд в развитии специальности, а не наоборот. Стремление к чинам, регалиям и званиям, лицемерие, перечеркивающее чувство профессиональной ответственности, сегодня не являются редкостью. Однако на это обращают все меньше внимания. Одни сознательно выбирают ошибочный путь, если он приносит финансовую выгоду или шумный успех, к ним можно отнести некоторых представителей бурно плодящейся косметической хирургии. Другие — искренне заблуждаются, ориентируясь на первые успешные результаты своей работы, а воз-

никающие неудачи склонны считать временными, связанными со случайными обстоятельствами, не зависящими от метода лечения. Видимо, нет хирурга, который хоть раз в своей профессиональной жизни, искренне заблуждаясь, не свернул бы на ошибочный путь. Профессор С. П. Федоров не избежал подобных зигзагов, но в отличие от многих не побоялся в этом признаться.

В медицинской литературе не было публикации, которая вызвала такую острую дискуссию, как статья «Хирургия на распутье». Один из оппонентов мэтра российской хирургии К. В. Волков писал: «Как бы ни относиться к высказанным С. П. Федоровым взглядам, все мы — и сторонники, и противники — должны быть глубоко благодарны автору статьи «Хирургия на распутье» за то, что он силой своего ума и слова повернул нас лицом к самим себе и заставил философски задуматься над общим смыслом нашей научной и практической работы» [46].

В своих размышлениях о путях развития хирургии Сергей Петрович был не одинок [55]. О проблемах хирургии в начале XX в. писали известные хирурги: А. Бир, Ф. Зауэрбрух, Р. Лериш, Э. Лик и др. И если публикации первых трех европейских светил трудно отыскать, то книгу Э. Лика «Ошибочные пути в хирургии», переведенную на русский язык (1930), можно найти и прочесть, убедиться не только в правильности рассуждений профессора С. П. Федорова, но и получить удовольствие от чтения добротной литературы [56].

Зря обвинили С. П. Федорова в пессимизме. Он искренне любил хирургию и его пессимизм относился не к хирургии, а к отрицательным тенденциям, появившимся в характере и нравственных качествах людей, работавших в этой специальности. Отвечая многочисленным критикам, Сергей Петрович писал в предисловии к отдельному изданию статьи «Хирургия на распутье»: «Меня, как врача, и в статьях, и ряде частных полученных мною писем упрекают в пессимизме или сожалеют, что я впал в таковой, проф. С. С. Головин в своей речи сказал: «Позволю себе остановить ваше внимание на том, глубоко безотрадном пессимизме, к которому приходит блестящий хирург» и т. д. Но, если бы это было действительно так, то я уже должен бы был бросить не только хирургию, но и медицину вообще. На самом деле этого нет, и вряд ли кто может упрекнуть меня в том, что я не проявляю и сейчас хирургической активности там, где она действительно нужна... Ни безотрадного пессимизма, ни разочарования в хирургии у меня нет, ибо я отлично знаю, что есть в хирургии ценного и что может она дать больному человеку. Говорить о хорошем не стоит, это хорошее должны знать хирурги, но теневые стороны современной хирургии и врачей ею занимающихся, конечно, достойны внимания, и говорить или писать о них — не значит еще быть пессимистом» [57].

**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. Гончаров П. П. Очерки истории Военно-медицинской академии в послеоктябрьский период. Л.: ВМА, 1968. 359 с. [Goncharov P. P. Essays on the History of the Military Medical Academy in the Post-October Period. L.: VMA, 1968. 359 s. (in Russian)]
2. Дыскин Е. А. Сергей Петрович Федоров. Материалы к истории отечественной хирургии Л.: ВМА, 1956. 33 с. [Dyskin E. A. Sergey Petrovich Fyodorov. Materials to the History of Domestic Surgery. L.: VMA, 1956. 33 s. (in Russian)]
3. Еланский Н. Н. Сергей Петрович Федоров как новатор в хирургии (к пятнадцатилетию со дня смерти). Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1951; 71 (2): 3—7. [Elanskiy N. N. Sergei Petrovich Fyodorov as an innovator in surgery (on the occasion of the fifteenth anniversary of his death). Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 1951; 71 (2): 3—7. (in Russian)]
4. Иванова А. Т. Сергей Петрович Федоров (1869—1936). М., 1972. 227 с. [Ivanova A. T. Sergey Petrovich Fyodorov (1869—1936). M., 1972. 227 s. (in Russian)]
5. Кондаков Е. Н., Шевцов В. И. К портрету профессора С. П. Федорова (к 145-летию со дня рождения). Нейрохирургия. 2014; 3: 3—5. [Kondakov E. N., Shevtsov V. I. To the portrait of Professor S.P. Fyodorov (on the 145th birthday). Neyrokhirurgiya. 2014; 3: 3—5.]
6. Левит В. С. Краткие очерки истории советской хирургии. М.: Медгиз, 1960. 198 с. [Levit V.S. Brief Essays on the History of Soviet Surgery. M.: Medgiz, 1960. 198 s. (in Russian)]
7. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Курыгин Ал. А., Семенов В. В. Профессор Сергей Петрович Федоров (1869—1936). Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2019; 178 (1): 7—10. [Maystrenko N. A., Romashchenko P. N., Kurygin Al. A., Semenov V.V. Professor Sergey Petrovich Fyodorov (1869—1936). Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 2019; 178 (1): 7—10. (in Russian)]
8. Мирский М. Б. Хирургия от древности до современности: Очерки истории. М.: Наука, 2000. 796 с. [Mirskiy M. B. Surgery from Antiquity to the Present: Essays on History. M.: Nauka, 2000. 796 s. (in Russian)]
9. Околов В. Л. Федоров Сергей Петрович. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011; 4 (4): 885—8. [Okolov V. L. Fyodorov Sergey Petrovich. Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii. 2011; 4 (4): 885—8. (in Russian)]
10. Самойлов В. О. История российской медицины. М.: Эпидавр, 1997. 199 с. [Samoylov V. O. History of Russian Medicine. M.: Epidavr, 1997. 199 s. (in Russian)]
11. Тополянский В. Д. Лейб-хирург последнего императора. Знамя. 2016; 8: 157—78. [Topolyanskiy V. D. Surgeon-in-ordinary of the last emperor. Znamya. 2016; 8: 157—78. (in Russian)]
12. Шевцов В. И. Профессор С. П. Федоров. СПб: ВМА, 2009. 109 с. [Shevtsov V. I. Professor S. P. Fyodorov. SPb.: IZD-VO VMA, 2009. 110 s. (in Russian)]
13. Бек А. Счастливая рука. М.: Советский писатель, 1962. С.19—48. [Bek A. Happy Hand. M.: Sovetskiy pisatel, 1962. С.19—48. (in Russian)]
14. Смирнов А. В. Сергей Петрович Федоров (1869—1936). Хирургия. 1969; 8: 13. [Smirnov A. V. Sergey Petrovich Fyodorov (1869—1936). Khirurgiya. 1969; 8: 13. (in Russian)]
15. Козовенко М. Н. Сергей Петрович Федоров. Штрихи к портрету. СПб., 2000. 47 с. [Kozovenko M. N. Sergey Petrovich Fyodorov. Strokes to the Portrait. SPb., 2000. 47 s. (in Russian)]
16. Шамо В. Н. Сергей Петрович Федоров как хирург-клиницист. Новый хирургический архив. 1936; 3—4:336. [Shamov V. N. Sergey Petrovich Fyodorov as a surgeon-clinician. Novyi khirurgicheskiy arkhiv. 1936. 3—4:336. (in Russian)]
17. Федоров С. П. Памяти Александра Алексеевича Боброва. Русский врач. 1904. 49: 1669—70. [Fyodorov S. P. In commemoration of Alexander Alekseyevich Bobrov. Russkiy vrach. 1904. 49: 1669—70. (in Russian)]
18. Шамо В. Н. Сергей Петрович Федоров. Советская хирургия. 1933; 5 (1—3): 9. [Shamov V. N. Sergey Petrovich Fyodorov. Sovetskaya khirurgiya. 1933; 5 (1—3): 9. (in Russian)]
19. История хирургической клиники имени С. П. Федорова (кафедры госпитальной, факультетской, абдоминальной хирургии) от Пирогова до наших дней. Под ред. В. М. Трофимова. СПб.: ВМА, 1992. 231 с. [The History of the Surgical Hospital Named after S. P. Fyodorov (department of hospital, faculty, abdominal surgery) from Pirogov to the present day. Pod red. V. M. Trofimova. SPb.: VMA, 1992. 231 s. (in Russian)]
20. Маргошия Т. Ш. Профессор С. П. Федоров — основоположник отечественной урологии (к 150-летию со дня рождения). Вестник урологии. 2019; 7 (1): 54—6. [Margoshiya T. Sh. Professor S. P. Fyodorov — the founder of Russian urology (on the 150th anniversary). Vestnik urologii. 2019; 7 (1): 54—6. (in Russian)]
21. Соловов П. С. Федоров как хирург и уролог (опыт характеристики). Советская хирургия. 1936; 7: 13—9. [Solovov P. S. Fyodorov as a surgeon and urologist (experience characteristics). Sovetskaya khirurgiya. 1936; 7: 13—9. (in Russian)]
22. Федоров С. П. Отчет о деятельности госпитальной хирургической клиники. Военно-медицинская академия: Научно-исследовательская деятельность 1918—1928 гг. М.: Госмедиздат, 1929. С. 254—77. [Fyodorov S. P. Report on the Activities of a Surgical Hospital. Military Medical Academy: Research Activities 1918—1928. M.: Gomedizdat, 1929. С. 254—77. (in Russian)]
23. Кондаков Е. Н., Свистов Д. В., Ландик С. А., Писанов Н. А. Сергей Петрович Федоров в истории отечественной нейрохирургии (к 145-летию со дня рождения). Часть 2. Петербургско-ленинградский период деятельности С. П. Федорова. Ученики. Нейрохирургия. 2014; (3): 89—97. [Kondakov E. N., Svistov D. V., Landik S. A., Pisanov N. A. Sergei Petrovich Fyodorov in the history of domestic neurosurgery (on the 145th anniversary). Part 2. St. Petersburg-Leningrad period of S. P. Fyodorov's activities. Pupils. Neyrokhirurgiya. 2014; (3): 89—97. (in Russian)]
24. Караванов Г. Г. Некоторые проблемы хирургии в трудах С. П. Федорова. Киев: Здоров'я, 1971. С.14—6. [Karavanov G. G. Some Problems of Surgery in

S. P. Fyodorov's Works. Kiev: Izd-vo «Zdorovya», 1971. S.14—6. (in Russian)]

25. Ревякина И. А., Селезнева И. Н. Трудные дни Российской науки. Вестник РАН. 1994; 10: 931—7. [Revyakina I. A., Selezneva I. N. Difficult days of Russian science. Vestnik RAN. 1994; 10: 931—7. (in Russian)]

26. Горький М. Полн. Собр. Соч. Письма в 24-х томах. Т. 13. М., 2007. С.26. [Gorkiy M. Complete Collection. Letters in 24 volumes. Vol. 13. M., 2007. S.26. (in Russian)]

27. Кончаловский М. П. Моя жизнь, встречи и впечатления. Исторический вестник Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова. 1996; 6: 114—8. [Konchalovskiy M. P. My life, meetings, and impressions. Istoricheskiy vestnik Moskovskoy meditsinskoj akademii im. I. M. Sechenova. 1996; 6: 114—8. (in Russian)]

28. Герцен П. А. Памяти Сергея Петровича Федорова как хирурга. Новый хирургический архив 1936; 36 (3—4): 346. [Gertsen P. A. In commemoration of Sergei Petrovich Fyodorov as a surgeon. Novy khirurgicheskiy arkhiv. 1936; 36 (3—4): 346. (in Russian)]

29. Давидов М. И., Никонова О. Е. Роль С. П. Федорова и его учеников в становлении пермской хирургии и урологии. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019; 38 (1): 11—5. [Davidov M. I., Nikonova O. E. The role of S. P. Fyodorov and his students in the formation of Perm surgery and urology. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoj akademii. 2019; 38 (1): 11—5. (in Russian)]

30. Тарануха В. К. Вклад школы С. П. Федорова в отечественную военно-полевую хирургию (к 140-летию со дня рождения профессора С. П. Федорова). Хирургия. 2009; 1: 76—8. [Taranukha V. K. Contribution of S. P. Fyodorov's school to the domestic military field surgery (on the 140th birthday of Professor S. P. Fyodorov). Khirurgiya. 2009; 1: 76—8. (in Russian)]

31. Кондаков Е. Н., Свистов Д. В., Ландик С. А., Писанов Н. А. Сергей Петрович Федоров в истории отечественной нейрохирургии (к 145-летию со дня рождения). Часть 1. Московский период деятельности С. П. Федорова. Клиника А. А. Боброва. Нейрохирургия. 2014; (3):78—88. [Kondakov E. N., Svistov D. V., Landik S. A., Pisanov N. A. Sergei Petrovich Fyodorov in the History of Russian Neurosurgery (on the 145th anniversary). Part 1. The Moscow period of S. P. Fyodorov activities. A. A. Bobrov Hospital. Neyrokhirurgiya. 2014; (3):78—88. (in Russian)]

32. Полушин Ю. С. Отечественная анестезиология-реаниматология 2019 — к чему пришли и куда идем. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16 (2): 6—14. [Polushin Yu. S. Domestic anesthesiology-resuscitation 2019 — what we have come to and where we are going. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2019; 16 (2): 6—14. (in Russian)]

33. Шевцов В. И., Кондаков Е. Н., Чепель А. И., Яковлев В.А. Профессор С.П. Федоров и его взаимоотношение с властью — царской и советской. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова 2018; 13 (1): 155—7. [Shevtsov V. I., Kondakov E. N., Chepel A. I., Yakovlev V. A. Professor S. P. Fyodorov and his relationship with the authorities — the tsarist and the Soviet. Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova. 2018; 13 (1): 155—7. (in Russian)]

34. Федоров С. П. Клинические лекции по хирургии. М.-Л.: ВМА, 1928. 323 с. [Fyodorov S. P. Clinical Lectures on Surgery. M.-L.: VMA, 1928. 323 s. (in Russian)]

35. Федоров С. П. Желчные камни и хирургия желчных путей (издание второе). Л.-М.: Медгиз, 1934. 392 с. [Fyodorov S. P. Gallstones and Biliary Surgery (second edition). L.-L.: Medgiz, 1934. 392 s. (in Russian)]

36. Федоров С. П. Хирургия на распутьи. Новый хирургический архив. 1926; 10 (1—2): 10—23. [Fyodorov S. P. Crossroads surgery. Novy khirurgicheskiy arkhiv. 1926; 10 (1—2): 10—23. (in Russian)]

37. Григович И. Н. Незамеченный юбилей. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2007 166 (5): 116—8. [Grigovich I. N. Unnoticed anniversary. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 2007 166 (5): 116—8. (in Russian)]

38. Матяшин И. М. «Хирургия на распутьи» С. П. Федорова и прогресс современной хирургии (к 50-летию публикации статьи). Клиническая хирургия. 1976; 8: 6—15. [Matyashin I. M. «Crossroads Surgery» by S. P. Fyodorov and the progress of modern surgery (to the 50th anniversary of the publication of the article). Klinicheskaya khirurgiya. 1976; 8: 6—15. (in Russian)]

39. Салищев В. Э. Существуют ли болезни роста у хирургов? Советская хирургия. 1936; (12): 921—5. [Salishchev V. E. Do surgeons have growth diseases? Sovetskaya khirurgiya. 1936; (12): 921—5. (in Russian)]

40. Юдин С. С. Размышления хирурга. М.: Медицина, 1968. 366 с. [Yudin S. S. Reflections of the Surgeon. M.: Meditsina, 1968. 366 s. (in Russian)]

41. Якобсон С. А. Старое и новое в хирургии. Хирургия. 1939; (12): 11—7. [Yakobson S. A. Old and new in surgery. Khirurgiya. 1939; (12): 11—7. (in Russian)]

42. Губарев А. П. О задачах хирургии на распутьи. Новый хирургический архив. 1926; 11 (3): 365—71. Gubarev A.P. On the tasks of surgery at the crossroads. Novy khirurgicheskiy arkhiv. 1926; 11 (3): 365—71. (in Russian)]

43. Оппель В. А. Наука ли хирургия? Журнал современной хирургии. 1927; 2 (3): 551—6. [Oppel V. A. Is surgery a science? Zhurnal sovremennoy khirurgii. 1927; 2 (3): 551—6. (in Russian)]

44. Волков К. В. Об одном из новых путей в хирургии (заметки диалектика). Новый хирургический архив. 1930; 21 (1): 3—28. [Volkov K. V. About one of the new paths in surgery (dialectic's notes). Novy khirurgicheskiy arkhiv. 1930; 21 (1): 3—28. (in Russian)]

45. Герцен П. А. Наболевшие мысли о хирургии. Вестник современной медицины. 1927; 8: 477—83. [Gertsen P. A. Sore thoughts about surgery. Vestnik sovremennoy meditsiny. 1927; 8: 477—83. (in Russian)]

46. Волков К. В. Хирургия в пути. Новый хирургический архив. 1927; 11 (4): 503—18. Volkov K. V. Surgery is on the way. Novy khirurgicheskiy arkhiv. 1927; 11 (4): 503—18. (in Russian)]

47. Ветшев П. С., Левчук А. Л., Алистратов Д. И. «Хирургия на распутьи» — к 90-летию статьи профессора С.П. Федорова. Эндоскопическая хирургия. 2018; (1): 3—9. [Vetshev P. S., Levchuk A. L., Alistratov D. I. «Crossroads Surgery» — to the 90th anniversary of professor S. P. Fyodorov. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2018; (1): 3—9. (in Russian)]

48. Савельев В. С. Хирургия на рубеже тысячелетий. Русский медицинский журнал. 2002; 10 (26): 1200—4. [Saveliev V. S. Millennium surgery. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2002; 10 (26): 1200—4. (in Russian)]

49. Шевченко Ю. Л., Ветшев П. С., Стойко Ю. М., Лядов К. В. О некоторых негативных тенденциях

в прогрессивном развитии эндовидеохирургии. *Хирургия*. 2005; (3): 15—9. [Shevchenko Yu. L., Vetshev P. S., Stoyko Yu. M., Lyadov K. V. B. About some negative trends in the progressive development of endovideo surgery. *Khirurgiya*. 2005; (3): 15—9. (in Russian)]

50. Fred H. L. Hyposkillia: deficiency of clinical skills. *Texas Heart Inst. J.* 2005; 32 (3): 255—7.

51. Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Кузнецов Н. А. и др. Гипосквиллия, асквиллия — реалии современной медицины. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2012; 1: 72—8. [Chernousov A.F., Khorobykh T. V., Kuznetsov N. A. i dr. Hyposquillia, asquillia — the realities of modern medicine. *Vestnik khirurgicheskoy gasroenterologii*. 2012; 1: 72—8. (in Russian)]

52. Angell M. Drug Companies & Doctors: A Story of Corruption. *N. Engl. Med. J.* (<http://www.nybuks.com/articles/2009/01/15/drug-companies-doctors-a-story-of-corruption/>)

53. Horton R. Offline: What is medicine's 5 sigma? *The Lancet*. ([http://thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(15\)60696-1/fulltext](http://thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(15)60696-1/fulltext))

54. Абрамович Ф. В. Мысли читателя по поводу ст. проф. Федорова: «Хирургия на распутьи». *Новый хирургический архив*. 1927; 12 (1): 107—13. [Abramovich F. V. The reader's thoughts on prof. Fyodorov's publication «Crossroads Surgery». *Novy khirurgicheskiy arkhiv*. 1927; 12 (1): 107—13. (in Russian)]

55. Бурже Л. Некоторые заблуждения и обманы в модной медицинской науке. Для врачей и публики. Пер. франц. 2-е изд. СПб., 1911. 151 с. [Bourget L. Some misconceptions and deceptions in fashionable medical science. For doctors and the public. Per. frants. 2-e izd. SPb., 1911. 151 s. (in Russian)]

56. Лик Э. Ошибочные пути в хирургии. Пер с нем. Харьков: Научная мысль, 1930. 198 с. [Lik E. *Erroneous Paths in Surgery*. Per. s nem. Kharkov: Nauchnaya mysl, 1930. 198 s. (in Russian)]

57. Федоров С. П. Хирургия на распутьи. М.: Наркомздрав РСФСР, 1927. 32 с. [Fyodorov S. P. *Crossroads Surgery*. M.: Narkomzdrav RSFSR, 1927. 32 s. (in Russian)]

Поступила 20.01.2020.

Принята к печати 31.01.2020.

#### Адрес редакции:

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

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

E-mail: [zdrav@tut.by](mailto:zdrav@tut.by)

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

#### Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, Ю. В. Граховская, С. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 03.03.2020. Тираж 1498 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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