



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№5/2014

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974 г.)



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

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

Редакционная коллегия:

АХТЕМИЙЧУК Ю. Т. (Украина)
БАРКОВСКИЙ Е. В.
БЕЛЕЦКИЙ А. В.
БЮХЛЕР М. В. (Германия)
ВЕКСНЕР С. (США)
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.
ВОРОБЕЙ А. В.
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.
ДЕДОВ И. И. (Россия)
ЖАРКО В. И.
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)
КУБАРКО А. И.
МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)

МАНАК Н. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ПОТАПНЕВ М. П.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
СУКАЛО А. В.
СУКОНКО О. Г.
СУСЛИНА З. А. (Россия)
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ХОЛОДОВА Е. А.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИНА А. Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

Зам. гл. редактора
В. С. УЛАЩИК
Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА



Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А.
ГАЕВСКИЙ И. В.
ДЕЙКАЛО В. П.
ДЕМИДЧИК Ю. Е.
ДЕРКАЧ Ю. Н.
КРАПИВИНА С. В.
КРАСНЫЙ С. А.
ЛОСИЦКИЙ И. Г.
ЛЫЗИКОВ А. Н.

МАСЛО И. Б.
ПИНЕВИЧ Д. Л.
СИКОРСКИЙ А. В.
СИРЕНКО В. И.
СНЕЖИЦКИЙ В. А.
СТРИЖАК А. А.
ЧАСНОЙТЬ Р. А.
ШРУБОВ В. И.

Дорогие коллеги!

Здравоохранение одним из первых среди различных сфер жизни общества столкнулось с проблемами глобального характера. С развитием международных торговых и промышленных контактов, совершенствованием транспортных средств, ростом объемов передвижения товарных и людских потоков все большую остроту приобретало значение широкомасштабной борьбы с болезнями. Росло осознание того, что одной стране, как бы богата она ни была, с этой проблемой не справиться. В результате возникло понимание важности объединения усилий как можно большего числа государств. Свидетельством этого явилось создание Международного комитета Красного Креста (1863), Международного бюро общественной гигиены (1907), Организации здравоохранения Лиги Наций (1919) и, наконец, Всемирной организации здравоохранения (1948).

Глобализация, ломая привычный, упорядоченный мир, расширяет контакты, обмен опытом, товарами, услугами и может содействовать росту благосостояния, стимулировать чувство солидарности и ответственности за здоровье населения мира. Источником экономической выгоды могут служить иностранные инвестиции в

здравоохранение страны, создание совместных фармацевтических предприятий, расширение международного рынка для отечественных лекарств и медицинских изделий, привлечение медицинских туристов из-за рубежа, получение опережающей информации об эпидемиях болезней, поступающей по каналам ВОЗ и т.д. Участие в программах глобальной ликвидации заболеваний приносит не только медицинский, но и экономический эффект. Примером служит ликвидация оспы усилиями государств — членов ВОЗ. Значительные выгоды международное сотрудничество дает в области научных исследований в медицине, для получения медицинского образования и совершенствования знаний за рубежом.

Однако наряду с положительными аспектами глобализация имеет и отрицательные стороны. Транснациональные компании Запада наращивают прибыли за счет природных богатств и дешевой рабочей силы в развивающихся странах, сбыта модифицированных пищевых продуктов с различными добавками и табачных изделий, проводят клинические испытания новых лекарств (менее затратно, не такие строгие юридические требования). Свобода трансграничных перемещений способствует оттоку национальных кадров здравоохранения и ученых-медиков, облегчается проникновение на международный рынок просроченных и фальсифицированных лекарств. Мировая фарминдустрия поддерживает информацию о распространении заболеваний, якобы грозящих уничтожением человечеству: губчатой энцефалопатии (болезнь Крейтцфельда—Якоба), атипичной пневмонии (SARS), птичьего и свиного гриппа. Практически каждые два года появляется новая болезнь, на которую следует потратить средства. И пока информационные агентства сообщают, что птицы распространяют птичий грипп (хотя птицы мигрируют с севера на юг, а грипп — с востока на запад), от обычного гриппа ежегодно умирают полмиллиона человек, а от птичьего в течение 10 лет зафиксировано 250 летальных исходов.

Республика Беларусь входит во все основные международные межправительственные организации, связанные со здравоохранением. Однако имеется отставание в развитии научных и экономических аспектов сотрудничества в уровне реализации научного потенциала отрасли, компьютеризации, внедрении международных правил и рекомендаций в практическое здравоохранение, в привлечении капиталовложений из-за рубежа, развитии медицинского туризма, создании совместных предприятий и т. д. Активному использованию предоставляемых глобализацией возможностей для укрепления отечественного здравоохранения препятствует отсутствие четких уставов, конкретных планов и целевых показателей в этой области. Создание условий (административных, финансовых, гарантийных) для расширения международного сотрудничества позволит белорусскому здравоохранению успешно укреплять свою материальную, научно-техническую базу и улучшить медицинскую помощь населению.

Преимущества глобализации могут быть использованы, если возобладает добрая воля, и общество будет действовать с медиками заодно, но достичь этого непросто. Военные расходы в мире в течение 5 ч составляют 300 млн долларов США — этой суммы достаточно для ликвидации кори на земном шаре. Таков наш мир в начале XXI века.

С уважением

Ю. К. Абаев

Содержание

Клиническая медицина

Требка Е. Г., Маркевич А. Л., Прибушеня О. В., Хурс О. М., Гусина Н. Б. Хромосомные аномалии при нарушениях сперматогенеза 4

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Самойлович Е. О. Краснуха в Республике Беларусь: этап верификации элиминации инфекции 13

Лекции и обзоры

Потапнёв М. П. Молекулярные аспекты распознавания в иммунном и воспалительном ответе 18

Матылевич О. П., Мавричев С. А. Хирургическое лечение раннего рака шейки матки 28

Дискуссии

Пиневиц Д. Л., Суконко О. Г., Поляков С. Л., Смирнов В. М., Минич А. А. Принципы «хирургии ускоренного выздоровления» 34

Комментарии к статье 48

Обмен опытом

Воробей А. В., Семенова Ю. А., Тихон В. К., Кононович А. И. Программа ускоренного выздоровления: подходы к инфузионной терапии в ранний послеоперационный период 55

Новости ВОЗ в Беларуси

Национальная стратегия по противодействию неинфекционным заболеваниям 60

Круглый стол

Рак шейки матки: проблемы и пути решения 62

Съезды, конференции, совещания

Питательная поддержка пациентов в периоперационный период и в критических состояниях 66

Юрист разъясняет 67

Юбилеи

Иван Иванович Канус (к 80-летию со дня рождения) 69

Сергей Владимирович Федорович (к 75-летию со дня рождения) 70

Алексей Викторович Марочков (к 60-летию со дня рождения) 72

Медицина Беларуси в лицах

Улащик В. С. Иван Трофимович Титов (1875—1949) 73

История медицины

Улащик В. С. Великие имена в истории физиотерапии. Сообщение 17. А. С. Залманов — «еретик от медицины», курортолог и физиотерапевт 75

Contents

3

Clinical Medicine

Trebka E. G., Markevich A. L., Pribushenya O. V., Khurs O. M., Gusina N. B. Chromosome anomalies under spermatogenesis disorders

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Samoilovich E. O. Rubella in the Republic of Belarus: infection elimination verifying

Lectures and Reviews

Potapnev M. P. Molecular aspects of recognizing in immune and inflammatory responses

Matylevich O. P., Mavrichev S. A. Early cervical cancer surgical management

Discussions

Pinevich D. L., Sukonko O. G., Polyakov S. L., Smirnov V. M., Minich A. A. Principles of fast-track surgery

Commentaries on the publication

Sharing Experience

Vorobey A. V., Semenova Yu. A., Tikhon V. K., Kononovich A. I. Program for quick recovery: approaches to infusion therapy in early postoperative period

WHO News in Belarus

National strategy of combating with non-infectious diseases

Talking at Round Table

Cervical cancer: problems and ways of solution

Congresses, Conferences, Meetings

Nutritional support of patients in pre-operative period and in critical states

Lawyer is Explaining

Anniversaries

Ivan Kanus (to the 80th anniversary)

Sergey Fedorovich (to the 75th anniversary)

Alexey Marochkov (to the 60th anniversary)

Belarus Medicine in Portraits

Ulashchyk V. S. Ivan Titov (1875—1949)

History of Medicine

Ulashchyk V. S. Great names in physiotherapy history. Report 17. A. S. Zalman as a «misbeliever in medicine», expert in balneology and physiotherapist



Е. Г. ТРЕБКА, А. Л. МАРКЕВИЧ, О. В. ПРИБУШЕНЯ,
О. М. ХУРС, Н. Б. ГУСИНА

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

РНПЦ «Мать и дитя»
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Определить спектр и частоту встречаемости хромосомных аномалий у мужчин с нарушениями сперматогенеза.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов стандартного кариотипирования лимфоцитов периферической крови по архивной документации генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» за 1992—2011 гг. Кариотипирование осуществлялось с помощью стандартной методики GTG-banding. В качестве дополнительного исследования с целью уточнения гетерохроматиновых районов хромосом использовали метод CBG-banding.

Результаты. Обследовано 534 пациента с различными формами нарушения сперматогенеза: аспермия, азооспермия, олигозооспермия различной степени тяжести и т. д.

Самой многочисленной возрастной группой, направленной врачом-андрологом на исследование хромосом, оказались пациенты в возрасте 26—31 года. Хромосомные аномалии выявлены у 95 мужчин. У 56 пациентов в кариотипе отмечен нормальный полиморфизм хромосом.

Среди хромосомных аномалий у мужчин с нарушениями сперматогенеза 91,6% составляли нарушения кариотипа, связанные с участием половых хромосом: синдром Клайнфельтера, мозаичный вариант синдрома Шерешевского—Тернера, инверсия пола. Самой частой патологией является синдром Клайнфельтера. Структурные перестройки аутосом обнаружены у 8 пациентов.

Заключение. Отмечена необходимость цитогенетических исследований при тяжелых формах нарушения сперматогенеза у мужчин. Несмотря на прогрессирующее развитие молекулярно-генетических методов и активное их внедрение в рутинное обследование, стандартное кариотипирование остается базовым и определяет дальнейший алгоритм поиска генетических аномалий у пациентов с бесплодием.

Ключевые слова: мужское бесплодие, нарушения сперматогенеза, стандартное кариотипирование, аномалии кариотипа, синдром Клайнфельтера.

В настоящее время бесплодие и невынашивание беременности являются актуальной социальной и медицинской проблемой как за рубежом, так и в Республике Беларусь. Согласно определению ВОЗ, бесплодие — это неспособ-

ность сексуально активной супружеской пары без применения контрацепции достигнуть беременности в течение 1 года и более [1].

Частота бесплодного брака, по данным ВОЗ, составляет 10—15% от общего числа супружеских пар и не имеет тенденции к снижению [EAU]. Около 30—50% от всех случаев бесплодия обусловлены нарушением репродуктивной функции у мужчин [2, 3].

Результаты многочисленных исследований доказывают ведущую роль генетических факторов в структуре нарушений репродуктивной функции у мужчин и в развитии идиопатического мужского бесплодия. Предполагается, что 1/3 тяжелых форм мужского бесплодия может быть вызвана генетическими причинами [4].

Среди генетических причин мужского бесплодия выделяют 3 группы: хромосомные заболевания (аномалии кариотипа); генетические дефекты, приводящие к нарушению только репродуктивной функции у мужчин (микроделеции Y-хромосомы); поли- и моногенные наследственные болезни с разными фенотипическими проявлениями, в том числе с бесплодием. Наиболее распространенными считаются аномалии кариотипа, которые диагностируются с помощью стандартных цитогенетических методов.

Так, у мужчин с бесплодием в 2,2—19% случаев выявляются хромосомные мутации, причем аномалии половых хромосом (гоносомы) в среднем составляют 75%, аномалии аутосом — 25% [3—14]. Выделяют количественные (моносомии и полисомии) и структурные (транслокации, делеции, дупликации, инверсии, инсерции, кольцевые хромосомы) хромосомные мутации, а также их полные и мозаичные формы (в организме наряду с аномальной клеточной линией присутствует клеточная линия с нормальным кариотипом). Следует подчеркнуть, что нарушения сперматогенеза без других видимых фенотипических отклонений (пороки развития, умственная отсталость) могут быть единственным проявлением аномалий кариотипа и поэтому обнаруживаются во взрослом возрасте при возникновении проблем бесплодия.

В связи с широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий возникает необходимость пристального изучения генетических факторов мужского бесплодия.

Интрацитоплазматическое введение сперматозоидов дает возможность мужчинам с тяжелыми нарушениями репродуктивной функции (при этом происходит преодоление выработанных в ходе эволюции природных защитных механизмов от оплодотворения аномальными сперматозоидами, например, с хромосомной патологией) стать отцами.

В настоящее время появились перспективы диагностики хромосомной патологии в сперматозоидах (в основном в рамках научных исследований), однако клиническая практика основана на исследованиях кариотипа в образцах периферической крови.

Цель настоящей работы — определить спектр и частоту хромосомных аномалий у мужчин с нарушениями сперматогенеза в Республике Беларусь по данным стандартного кариотипирования.

Материал и методы

Для характеристики спектра выявленных хромосомных мутаций у пациентов с нарушениями сперматогенеза в Беларуси провели ретроспективный анализ результатов стандартного кариотипирования лимфоцитов в периферической крови по архивной документации генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» (журналы культивирования лимфоцитов крови — форма 250/У) за 1992—2011 гг. Кариотипирование проводили с помощью стандартной методики GTG-banding. В качестве дополнительного исследования с целью уточнения гетерохроматиновых районов хромосом использовали CBG-banding.

Результаты и обсуждение

За 1992—2011 гг. в генетическую лабораторию для кариотипирования врачом-андрологом

были направлены 534 пациента разного возраста (рис. 1) и с различными формами нарушения сперматогенеза: аспермия (отсутствие сперматозоидов и незрелых клеток сперматогенеза согласно терминологии отечественной андрологии), азооспермия, олигозооспермия различной степени тяжести и т. д. (табл. 1).

Возраст пациентов составил 20—52 года (средний возраст — 30 лет). Наиболее часто (48,1%) врач-андролог направлял на исследование хромосом лиц в возрасте 26—31 года. Однако возраст пациентов в данном случае не указывал на время возникновения симптоматики, а отражал период жизни у мужчин, когда они готовы к рождению детей и столкнулись с проблемами бесплодия.

В табл. 1 представлены данные стандартного кариотипирования пациентов в соответствии с нарушениями в спермограмме.

Среди всех обследованных пациентов нормальный кариотип выявлен у 439 (82,2%), хромосомные аномалии — у 95 (17,8%) пациентов.

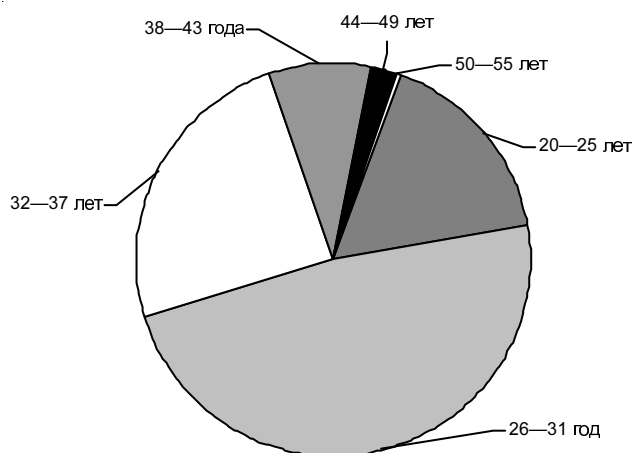


Рис. 1. Распределение обследованных пациентов по возрасту

Таблица 1

Результаты стандартного кариотипирования обследованных пациентов

| Нарушение сперматогенеза | Общее число пациентов | Число пациентов с нормальным кариотипом | Число пациентов с нарушениями кариотипа |
|---------------------------------|-----------------------|---|---|
| Азооспермия | 398 | 321 | 77 |
| Аспермия | 80 | 68 | 12 |
| Олигозооспермия тяжелой степени | 29 | 24 | 5 |
| Олигозооспермия | 17 | 17 | — |
| Олигоастеноспермия | 9 | 8 | 1 |
| Тератозооспермия | 1 | 1 | — |
| Всего: | 534 | 439 | 95 |

У 56 (10,5%) пациентов в кариотипе отмечен нормальный полиморфизм хромосом: увеличение/уменьшение блока гетерохроматина на Y-хромосоме, увеличение/уменьшение блока гетерохроматина на аутосомах 1, 9, 16, увеличение/отсутствие/удвоение спутников и/или спутничных нитей у акроцентрических хромосом. Причем полиморфные варианты выявлены у 45 мужчин с нормальным кариотипом и у 11 пациентов с хромосомными аномалиями (табл. 2).

Наиболее частыми хромосомными полиморфизмами у пациентов с нарушениями сперматогенеза являлись вариабельность длины дистального гетерохроматина длинного плеча Y-хромосомы (25, или 4,7%, мужчин) и перичесентрическая инверсия хромосомы 9 (13, или 2,4%, мужчин). При этом увеличение гетерохроматина Y-хромосомы обнаружено у 6 пациентов,

уменьшение гетерохроматина — у 19 (в том числе у 6 мужчин с хромосомной патологией).

Выявленная у пациентов хромосомная патология представлена в табл. 3.

У мужчин с нарушениями сперматогенеза 91,6% хромосомных аномалий составляли нарушения кариотипа, связанные с участием половых хромосом (синдром Клайнфельтера, мозаичный кариотип с клеточной линией 45,X, синдром дисомии Y-хромосомы, делеции Y-хромосомы, инверсия пола). Установлено, что в 67 (70,5%) из 95 случаев выявлялся синдром Клайнфельтера (см. табл. 3), удельный вес которого среди мужчин с нарушениями сперматогенеза в целом составил 12,5%.

Структурные перестройки аутосом обнаружены у 8 пациентов, их доля среди выявленной патологии составляла 8,4% (8 случаев из 95), среди всех обследованных пациентов — 1,5%.

Таблица 2

Полиморфизм хромосом у мужчин с нарушениями сперматогенеза

| Полиморфизм хромосом | Число пациентов с нормальным кариотипом | Число пациентов с аномалиями кариотипа | |
|--|---|--|-----------------------|
| | | 45,X/46,Xyqh- | синдром Клайнфельтера |
| Yqh+ | 5 | | 1 |
| Yqh- | 13 | 6 | |
| Вариабельность длины гетерохроматина аутосом | 8 | | 1 |
| inv(9)(p11q12) | 11 | | 2 |
| Вариабельность коротких плеч акроцентрических хромосом | 7 | | 1 |
| fra(17) | 1 | | |
| Всего... | 45 | | 11 |

Таблица 3

Хромосомная патология у пациентов с нарушениями сперматогенеза

| Показание | Синдром Клайнфельтера | Мужчины 46,XX | Mos45,X/46,XY | Структурные патологии аутосом | 46,Xdel(Y), abs | 46,Xpsudic(Y)(q12)/45,X | 47,XY | Сложный кариотип (47,XY,der(15;22)(q10;q10)) | Общее число патологий | Доля патологий от всех обследованных, % |
|---------------------------------|-----------------------|---------------|---------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------|-------|--|-----------------------|---|
| Азооспермия | 55 | 6 | 8 | 5 | 1 | 1 | 1 | — | 77 | 19 |
| Аспермия | 9 | — | 1 | — | 2 | — | — | — | 12 | 15 |
| Олигозооспермия тяжелой степени | 3 | — | — | 1 | — | — | — | 1 | 5 | 17 |
| Олигоастеноспермия | — | — | — | 1 | — | — | — | — | 1 | 11 |
| Всего... | 67 | 6 | 9 | 7 | 3 | 1 | 1 | 1 | 95 | 18 |

Примечание. У пациентов с олигозооспермией и тератозооспермией хромосомная патология не выявлена.

Концентрация сперматозоидов в эякуляте, их морфология и подвижность являются важнейшими факторами в достижении оплодотворения яйцеклетки. У мужчин с нормальными показателями спермограммы в кариотипе крайне редко обнаруживаются хромосомные аберрации. Мужчины с нормальной концентрацией сперматозоидов, но со сниженной у них оплодотворяющей способностью имеют повышенный риск возникновения структурных хромосомных аномалий. В целом у 10% бесплодных мужчин отмечаются серьезные нарушения в продукции сперматозоидов, а доля хромосомных и генных мутаций повышена [1, 2].

Согласно результатам стандартного кариотипирования, в генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» за 1992—2011 гг. (см. табл. 1) наибольшего внимания в генетической патологии требуют тяжелые формы нарушения сперматогенеза: аспермия, азооспермия, олигозооспермия тяжелой степени.

В последнее время обсуждается возможная взаимосвязь мужского бесплодия с вариабельностью хромосом (6, 15—18). В настоящем исследовании хромосомный полиморфизм выявлен в 10,5% случаев, включая 6 пациентов с кариотипом 45,X/46,XY.

Нормальная вариабельность хромосом по частоте обнаружения различается и определяется критериями отбора в группы исследований, числом обследованных пациентов и особенно используемыми для анализа методами и критериями оценки. В нашей лаборатории для характеристики гетерохроматина используют методику СТГ-бэндинга, оценка величины блоков гетерохроматина осуществляется с помощью визуального сравнения величины хромосом согласно действующей цитогенетической международной номенклатуре ISCN. Поэтому нельзя отрицать фактор субъективности в анализе.

P. Nagvenkar и соавт. для определения длины Y-хромосомы рассчитывают индекс Y/F, что позволяет определить существенно большую частоту вариабельности длины Y-хромосомы — 30,7% против 4,7% в нашей выборке [6].

Перицентрическая инверсия хромосомы 9 выявлена у 2,4% мужчин с нарушениями сперматогенеза, что согласуется с популяционной частотой, составляющей 1—3% [18]. Полученные данные также указывают на меньшую частоту вариабельности длины гетерохроматиновых блоков аутосом — 1,7% против 6,8% в ис-

следовании P. Nagvenkar и соавт. [6]. В целом анализ результатов по частоте вариабельности хромосом у мужчин с нарушениями сперматогенеза затруднителен вследствие ограниченного числа исследований, сопоставимых по выборке мужчин и методам анализа.

Частота встречаемости хромосомных нарушений у мужчин с тяжелыми формами нарушения сперматогенеза является высокой и составляет 8—34,1% среди мужчин с азооспермией, в пределах 3,3—13,5% — с олигозооспермией [1, 2, 5—19]. Такая вариабельность частоты аномального кариотипа, как и в случае полиморфизма хромосом, определяется критериями отбора пациентов, величиной выборки, различиями в географическом положении и факторов окружающей среды исследуемой популяции, особенностями цитогенетического анализа (например, количество проанализированных метафаз). В настоящем исследовании хромосомная патология выявлена у 19% мужчин с азооспермией, у 17% — с олигозооспермией тяжелой степени, у 15% — с аспермией. В целом полученные данные согласуются с данными других исследователей и указывают на необходимость цитогенетических исследований у мужчин с тяжелыми формами нарушения сперматогенеза.

Основными хромосомными аномалиями являются нарушения в системе половых хромосом: синдром Клайнфелтера (полная и мозаичная формы), мужской вариант синдрома Шерешевского—Тернера (мозаичная форма), инверсия пола, наличие делетированной/структурно измененной хромосомы Y. Удельный вес аномалий половых хромосом среди всех патологий кариотипа составил 91,6%.

В частности, у мужчин с аспермией выявлены аномалии только половых хромосом, частота встречаемости которых (количественные и структурные) и патологии аутосом (структурные сбалансированные аберрации) у пациентов с азооспермией составила 93,5% и 6,5% соответственно. Известно, что мужчины с аномальным кариотипом имеют повышенный риск образования анеуплоидных сперматозоидов, и тяжесть повреждения сперматогенеза коррелирует с нарушениями в системе хромосом [5]. Полученные данные свидетельствуют о преобладании аномалий половых хромосом (дисбалансный кариотип) над структурными аберрациями аутосом у мужчин с аспермией и азоо-

спермией и согласуются с данными других исследователей [7, 10, 14].

В нашей выборке группа пациентов с олигозооспермией тяжелой степени оказалась малочисленной — всего обследовали 29 мужчин. Из них у 3 выявлен синдром Клайнфелтера (полная форма 47,XXY), у 1 пациента — Робертсоновская транслокация, у 1 — сочетание Робертсоновской транслокации и дисомии хромосомы Y. Вследствие малочисленности данной группы и соответственно пациентов с аномалиями кариотипа не представляется возможным сделать выводы о соотношении аномалий половых хромосом и структурных аберраций у мужчин с олигозооспермией тяжелой степени тяжести.

Как известно, наиболее частой хромосомной патологией у бесплодных мужчин является **синдром Клайнфелтера**. Встречаемость его полной и мозаичной форм составляет от 0,5 до 2 случаев на 1000 новорожденных мальчиков [20]. Предполагается, что в основе синдрома Клайнфелтера лежит нерасхождение X-хромосом в ходе мейотического деления при образовании гамет [21]. В настоящем исследовании кариотип 47,XXY и его мозаичные формы установлены у 12,5% обследованных пациентов. По частоте синдром Клайнфелтера преобладает в каждой группе пациентов с аномалиями кариотипа: с азооспермией — 55 случаев, аспермией — 9 случаев, олигозооспермией тяжелой степени — 3 случая (см. табл. 3). В литературных источниках обычно указывается частота хромосомной патологии в целом у бесплодных мужчин (чаще всего в исследованиях пациентов в программе ЭКО), лишь единичные исследования дифференцируют пациентов на группы по данным спермограммы. При сравнении пациентов по данным спермограммы полученная нами частота синдрома Клайнфелтера у мужчин с азооспермией чуть выше, чем в аналогичном исследовании — 12,5% против 9—11% [22].

Интересно, что в среднем у 90% мужчин с полной формой синдрома Клайнфелтера выявляется азооспермия [23]. В настоящем исследовании полная форма синдрома Клайнфелтера 47,XXY установлена у 53 пациентов с азооспермией, а также у 3 — с олигозооспермией тяжелой степени. Однако в данных случаях для объяснения появления зрелых сперматозоидов в эякуляте целесообразно проведение молеку-

лярно-цитогенетических исследований методом FISH (fluorescence *in situ* hybridization) в разных тканях для выявления мозаичной формы синдрома (путем подсчета большего количества клеток) и определения наличия и доли нормального клона клеток с кариотипом 46,XY [20, 22].

Примерно у 10—15% мужчин с синдромом Клайнфелтера наряду с клеточной линией 47,XXY обнаруживается нормальная клеточная линия 46,XY [12, 24]. При мозаичном кариотипе обычно наблюдается остаточный сперматогенез [11]. В нашей выборке мозаичные формы со значительным превалированием клона 47,XXY выявлены у 2 пациентов с азооспермией: кариотип 1 пациента 47,XXY [50]/46,XY [2], 2-го — 47,XXY [32]/46,XX [16]/46,XY [2]. Выявленная незначительная доля мозаичных форм может быть следствием малого количества пациентов в группах с олигозооспермией, подсчета меньшего числа метафазных пластинок при анализе кариотипа у пациентов с нарушениями сперматогенеза — 20 против 30 (при условии подхода к каждому кариотипу как потенциально мозаичному). В настоящее время в связи с появлением данных о возможном скрытом мозаицизме у мужчин с нарушениями сперматогенеза исследователи намеренно увеличивают количество анализируемых метафаз при стандартном кариотипировании до 30, 50 и даже 100, либо интерфазных ядер при использовании FISH [6, 14, 22, 25]. Подсчет 20 метафазных пластинок позволяет исключить 11% случаев мозаицизма (ДИ 0,90) [26]. Как правило, количество анализируемых метафаз увеличивается при обнаружении мозаичного кариотипа и соответственно последовательном исключении/подтверждении его [27].

Известно, что мозаичные варианты хромосомной патологии возникают при нарушении деления зиготы на первых этапах дробления [20]. Поэтому возможна также вариабельность в соотношении клонов клеток с разным кариотипом в разных тканях. Так, описаны пациенты с кариотипом 47,XXY в периферической крови, у которых при проведении дополнительного исследования методом FISH в крови, в клетках буккального эпителия, в тканях яичек был выявлен нормальный клон 46,XY. По его содержанию наиболее близким к ткани яичек является буккальный эпителий ротовой полости. В настоящее время проводятся исследования по

оценке прогностической ценности выявления мозаицизма 46,XY/47,XXY в контексте успешного получения сперматозоидов для последующего использования в программах ЭКО [22].

Негативное влияние числовых и структурных хромосомных аномалий на продукцию сперматозоидов было отмечено еще в 1959 г. Показано, что в зародышевых клетках с дополнительной или структурно измененной хромосомой нарушена ориентация и движение хромосом на самых ранних стадиях мейоза, что часто приводит к остановке мейотического деления и гибели клеток [28].

Исследования показывают, что у мужчин с синдромом Клайнфелтера может происходить коррекция набора хромосом в зародышевых клетках и дополнительная половая хромосома элиминируется в мейозе. Однако аномальная тестикулярная среда вокруг зародышевых клеток оказывает негативное влияние и в свою очередь повышает частоту анеуплоидных сперматозоидов (по числу половых хромосом и аутосом) и зародышей [28].

Доля анеуплоидных по половым хромосомам сперматозоидов у мужчин с синдромом Клайнфелтера составляет 1,5—7% для мозаичного кариотипа и 2—25% — для полной формы синдрома [28]. При применении ICSI (intracytoplasmic sperm injection) в программах ЭКО у мужчин с синдромом Клайнфелтера отмечается значительное снижение частоты получения нормальных эмбрионов по сравнению с лицами контрольной группы, и поэтому при наступлении беременности рекомендуется проведение пренатальной диагностики [1, 3].

Частота **синдрома дисомии Y-хромосомы** в популяции составляет 0,75—1,0 случая на 1000 мужчин [2]. Обычно мужчины с дисомией Y-хромосомы фертильны, но из-за присутствия дополнительной половой хромосомы, как и при синдроме Клайнфелтера, у сперматозоидов отмечается повышенный теоретический риск возникновения анеуплоидии по половым хромосомам [5].

Теоретически 50% сперматозоидов должны быть аномальными по числу хромосом, однако практически доля анеуплоидных по половым хромосомам сперматозоидов гораздо ниже — 0,3—15% [28]. Дополнительная половая хромосома элиминируется в основном в ходе мейоза, и нарушение сперматогенеза у мужчин с дисомией Y-хромосомы не происходит [28]. Однако у

некоторых пациентов может отмечаться снижение числа, нарушение подвижности и морфологии сперматозоидов [2]. В целом у бесплодных мужчин синдром дисомии Y-хромосомы встречается чаще, чем в общей популяции [3].

В настоящем исследовании среди 534 обследованных только у 1 пациента с азооспермией (исключая сложный кариотип с Робертсовской транслокацией) выявлен синдром дисомии Y-хромосомы (см. табл. 3). К сожалению, результаты нашего исследования не позволяют сделать заключение о частоте встречаемости синдрома дисомии Y-хромосомы и его влиянии на нарушения сперматогенеза у мужчин в Беларуси.

К аномалиям в системе половых хромосом у мужчин также относится **мозаичный кариотип 45,X/46,XY**. Для пациентов характерна вариабельность фенотипических признаков от клинических признаков синдрома Шерешевского—Тернера до нормального мужского фенотипа, когда диагноз устанавливается при возникновении проблем бесплодия и назначении исследования кариотипа. У мужчин с клеточной линией 45,X отмечается олигозооспермия, азооспермия, аспермия [29, 30]. Обычно у пациентов обнаруживаются разные клеточные линии с разным кариотипом: без хромосомы Y (-45,X) и с хромосомой Y (морфологически нормальной, делетированной или структурно измененной). Возникновение мозаицизма 45,X/46,XY связано с ошибками в митотических делениях уже после образования зародыша. Считается, что в таких случаях Y-хромосома изначально имеет структурную аномалию и поэтому склонна к нерасхождению в митозе.

В нашем исследовании мозаичный кариотип 45,X/46,XY выявлен у 9 пациентов (у 8 — с азооспермией, у 1 — с аспермией). Наряду с клоном 45,X присутствует клон с Y-хромосомой, причем у 6 пациентов у Y-хромосомы значительно уменьшен блок гетерохроматина на дистальном участке длинного плеча (Yqh-), у 1 пациента выявлена кольцевая хромосома Y. На долю синдрома среди всей выявленной патологии кариотипа приходится 9,5% пациентов (см. табл. 3). Общепринято, что мужчины с клоном 45,X в кариотипе страдают нарушениями репродуктивной функции, однако при исследовании популяции бесплодных мужчин выявлены лишь единичные случаи. Поэтому сравнить

результаты с данными других исследователей не представляется возможным.

Среди **структурных аномалий половых хромосом** у пациентов с тяжелыми формами нарушения сперматогенеза (аспермия и азооспермия) определены дицентрическая Y-хромосома и делетированная хромосома Y (см. табл. 3). Дицентрическая Y-хромосома выявлена у 1 пациента в мозаичной форме с потерей в части клеток (45,X) в связи с нестабильностью в митотических делениях, что в целом характерно для дицентрических хромосом. У 3 пациентов Y-хромосома имеет делецию дистального эухроматина длинного плеча с точкой разрыва в локусе q11.2. Как известно, в данном локусе определены гены, кодирующие фактор азооспермии (azoospermiafactor, AZF) и ответственные за нормальное течение процесса сперматогенеза. Поскольку данным пациентам молекулярно-генетическая диагностика с целью выявления AZF-микроделеций не проводилась, можно только предполагать, что обнаруженная в ходе микрокопирования обширная делеция Y-хромосомы затронула также локус фактора азооспермии.

Крайне редким генетическим состоянием (частота в популяции составляет 1 случай на 20 000—25 000) является **инверсия пола** — мужчины с кариотипом 46,XX [31]. Кариотип 46,XX выявлен у 6 (1,5%) пациентов с азооспермией. При обнаружении в кариотипе у мужчины 2 хромосом X для установления первичных механизмов, определивших мужской фенотип, рекомендованы молекулярные методы исследований [21]. Для определения локализации гена SRY (в норме присутствующего на хромосоме Y и ответственного за мужские фенотипические признаки) у 3 пациентов использовали метод FISH. Во всех случаях ген SRY был транслоцирован на дистальный район короткого плеча хромосомы X (синдром де Ля Шапеля). Длинное плечо хромосомы Y в таких случаях утрачивается, отсутствует и локус AZF, что объясняет азооспермию [20].

Кроме патологии с участием половых хромосом причинами мужского бесплодия являются также **структурные перестройки аутосом** (Робертсоновские и реципрокные транслокации, инверсии), которые чаще встречаются у мужчин с олигозооспермией, чем с азооспермией [28], и в данной группе их частота превалирует

над аномалиями половых хромосом [5]. Хромосомы в составе транслокационного квадрилента (при реципрокной транслокации) или тривалента (при Робертсоновской транслокации) во время пахитены мейотического деления имеют повышенную частоту центромерных контактов с X-Y бивалентом, что может затруднять завершение деления и образование зрелых мужских гамет на стадии сперматоцита 2-го порядка [2, 21].

В выбранной группе пациентов патологии аутосом встречаются в 1,5% случаев — 8 перестроек, среди которых 3 представляют собой реципрокные транслокации (2 — у мужчин с азооспермией, 1 — у пациента с олигоастеноспермией), 3 — Робертсоновские транслокации (1 — у пациента с олигозооспермией тяжелой степени, 1 — в комплексе с дисомией хромосомы Y у пациента с олигозооспермией тяжелой степени, 2 Робертсоновские транслокации в одном кариотипе у пациента с азооспермией), 1 инверсия и 1 кольцевая хромосома (у пациентов с азооспермией). В частности, выявлены реципрокные транслокации $t(1;4)(p22;p16)$, $t(1;7)(q21;q32)$, $t(2;3)(p23;p21)$.

Целью исследования I. Vashe и соавт. было найти взаимосвязь между спецификой хромосом, вовлеченных в транслокации, точками разрывов на хромосомах и нарушениями сперматогенеза [7]. Исследователи проанализировали реципрокные транслокации у 71 мужчины с азооспермией и пришли к заключению, что среди всех аутосом хромосома 1 наиболее склонна к транслокациям, также на ней были обозначены 5 критических регионов, наиболее подверженных разрывам у бесплодных мужчин (в том числе q21 и p22).

В целом структурные aberrации аутосом в выбранной группе пациентов выявлены примерно в 10 раз чаще, чем в популяции (1,5% против 0,1—0,25% (EAU)), что указывает на их значимость в процессе сперматогенеза [2, 21, 32]. Полученные результаты не противоречат данным литературы.

Таким образом, хромосомные мутации выявлены у 17,8% обследованных пациентов. Наиболее частыми оказались аномалии в системе половых хромосом: синдром Клайнфелтера, мозаичный кариотип 45,X/46,XY, инверсия пола. Большой вклад в возникновение тяжелых форм нарушения сперматогенеза внес синдром

Клайнфелтера, доля которого среди выявленных аномалий составила 71%. У мужчин с повреждением сперматогенеза также повышена частота структурных аномалий кариотипа (половые хромосомы и аутосомы).

Установлена значимость аномалий кариотипа как важнейшего фактора в развитии мужского бесплодия, что подтверждает необходимость цитогенетических исследований при тяжелых формах нарушения сперматогенеза у мужчин. Несмотря на прогрессирующее развитие молекулярно-генетических методов и активное их внедрение в рутинное обследование, стандартное кариотипирование остается базовым и определяет дальнейший алгоритм поиска генетических аномалий у пациентов с бесплодием.

На протяжении всего проанализированного периода основной целью врача-андролога при направлении пациента на исследование кариотипа был поиск причины клинических особенностей пациента, что отражает значительную долю хромосомных аномалий у пациентов выбранной группы.

С широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий отмечается тенденция назначения исследований кариотипа всем мужчинам независимо от показателей спермограммы как одного из обязательных тестов при подготовке к ЭКО для определения риска возможного хромосомного дисбаланса у плода, связанного с аномалиями хромосом у родителей (система скрининга). Поэтому в настоящее время полученные нами данные в отобранной врачом-андрологом группе пациентов с нарушениями сперматогенеза необходимо отличать от результатов кариотипирования пациентов центров ЭКО, где доля и спектр хромосомных аномалий будут отличаться от вышеописанных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dohle G. R., Diemer T., Giwercman A., et al. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по мужскому бесплодию: обновление от 2011 г. / Пер. К. А. Ширянов; Научн. ред. А. С. Акоюн // [Электронный ресурс].— Режим доступа: http://www.uroweb.org/gls/pdf/russian/10_MaleInfertility.pdf. Дата доступа: 09.12.2013.
2. Gersen S. L., Keagle M. B. *The Principles of Clinical Cytogenetics*.— USA, 2005.
3. Martin R. H. // *Hum. Reprod. Update*.— 2008.— Vol. 14, № 4.— P. 379—390.
4. Черных В. Б. // *Проблемы репродукции*.— 2009.— № 1.— С. 10—15.
5. Harton G. L., Tempest H. G. // *Asi. J. Androl.*— 2012.— Vol. 14.— P. 32—39.
6. Nagvenkar P., Desai K., Hinduja I., Zaveri K. // *Ind. J. Med. Res.*— 2005.— Vol. 122.— P. 34—42.
7. Bache I., Van Assche E., Cingoz S., et al. // *Eur. J. Hum. Genetics*.— 2004.— Vol. 12.— P. 993—1000.
8. Etem E. O., Yuce H., Erol D., et al. // *Marmara Med. J.*— 2009.— Vol. 22, № 3.— P. 217—224.
9. Foresta C., Garolla A., Bartoloni L., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*— 2005.— Vol. 90, № 1.— P. 152—156.
10. Dohle G. R., Halley D. J., Van Hemel J. O., et al. // *Hum. Reprod.*— 2002.— Vol. 17, № 1.— P. 13—16.
11. Sadeghi-Nejad H., Farrokhi F. // *Urol. J.*— 2006.— Vol. 3, № 4.— P. 193—203.
12. Maduro M. R., Kirk C. L., Weber W. C., et al. // *J. Androl.*— 2003.— Vol. 24, № 4.— P. 485—493.
13. Sreenivasa G., Malini S. S., Kumari P., et al. // *Open J. Genetics*.— 2013.— Vol. 3.— P. 33—37.
14. Tuzun C., Vicdan K., Kahraman S., et al. // *Tr. J. Med. Sci.*— 1998.— Vol. 28.— P. 93—95.
15. Вартамян Е. В., Петрин А. Н., Курносова Т. П. // *Проблемы репродукции*.— 2010.— № 2.— С. 74—78.
16. Чистяков В. В., Ладыгина В. В., Безруков Р. В. // *Репродуктивная Медицина*.— 2011.— № 3—4 (8—9) // [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.repromed.kz/problemsofreproduction/page/2>.— Дата доступа: 11.12.2013.
17. Navarro-Costa P., Plancha C. E. // *Hum. Reprod. Update*.— 2011.— Vol. 17, № 3.— P. 434.
18. Mozdarani H., Meybodi A. M., Karimi H. // *Ind. J. Hum. Genet.*— 2007.— Vol. 13, № 1.— P. 26—29.
19. Логина Ю. А., Нагорная И. И., Шлыкова С. А. и др. // *Проблемы репродукции*.— 2000.— № 5 // [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com>.— Дата доступа: 11.12.2013.
20. Ворсанова С. Г., Шаронин В. О., Курило Л. Ф. // *Проблемы репродукции*.— 1998.— № 2.— С. 12—21.
21. Jucquier A. M. *Male Infertility: A Guide for the Clinician*.— Blackwell Science Ltd., 2000.
22. Garcia-Quevedo L., Blanco J., Sarrate Z., et al. // *Hum. Reprod.*— 2011.— Vol. 26, № 12.— P. 3486—3493.
23. Akbari M. T., Behjati F., Pourmand G. R., et al. // *Ind. J. Hum. Genet.*— 2012.— Vol. 18, № 2.— P. 198—203.
24. Wattendorf D. J., Usaf M. M., Muenke M. // *Am. Fam. Phys.*— 2005.— Vol. 72, № 11.— P. 2259—2262.
25. Archana G. // *J. Obstet. Gynecol. India*.— 2009.— Vol. 59, № 4.— P. 340—343.
26. Bricarelli F. D., Hastings R. J., Kristofferson U., et al. // *Мед. генетика*.— 2008.— № 3.— С. 13—33.
27. Бочков Н. П., Захаров А. Ф., Иванов В. И. *Медицинская генетика*.— М., 1984.
28. *The Genetics of Male Infertility* / Ed. D. T. Carrell.— Humana Press Inc., 2007.
29. Efthymiadou A., Stefanou E. G., Chrysis D. // *Hormones*.— 2012.— Vol. 11, № 4.— P. 501—504.
30. Li L. L., Wu J., Zhu H. B., et al. // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*.— 2013.— Vol. 30, № 5.— P. 608—611.
31. Rajender S., Rajani V., Gupta N. J., et al. // *Mol. Hum. Reprod.*— 2006.— Vol. 12, № 5.— P. 341—346.
32. Egozcue S., Blanco J., Vendrell J. M., et al. // *Hum. Reprod. Update*.— 2000.— Vol. 6, № 1.— P. 93—105.

Поступила 30.12.13.

CHROMOSOME ANOMALIES UNDER SPERMATOGENESIS DISORDERS

E. G. Trebka, A. L. Markevich, O. V. Pribushenya, O. M. Khurs, N. B. Gusina

Objective. The work was targeted at determination of the chromosome anomalies spectrum and occurrence in men having spermatogenesis disorders.

Materials and methods. The results of a standard peripheral lymphocytes karyotyping were analyzed retrospectively using the archive documents of the Genetic Laboratory of the Mother and Child RRPC for 1992—2011. The lymphocytes were karyotyped in accordance with a standard procedure — GTG-banding. In addition, the procedure of CBG-banding was applied to make the chromosome heterochromatic areas more precise.

Results. Five hundred and thirty four patients having various types of spermatogenesis disorders — aspermia, azoospermia, oligozoospermia of various severities, etc. were examined. The most numerous age group of patients the andrologists directed for the chromosomes investigation consisted of 26—31-year old men. Chromosome anomalies were identified in 95 men. Fifty six patients

had karyotype characterized by the chromosome normal polymorphism. Karyotype disorders associated with the sex chromosome such as Klinefelter syndrome, Turner syndrome mosaic variant, sex inversion accounted for 91.6% of chromosome anomalies present in men having spermatogenesis disorders. Klinefelter syndrome is the most frequently occurring pathology. Autosome structural reorganizations were identified in eight subjects.

Conclusion. The cytogenetic studies necessity in case of the spermatogenesis severe disorders is pointed out. Despite the molecular-and-genetic methods development and active introduction in the routine study, the standard karyotyping still remains the major method determining the future algorithm for genetic anomalies search in infertile patients.

Key words: male infertility, spermatogenesis disorders, standard karyotyping, karyotyping anomalies, Klinefelter syndrome.

Адрес для корреспонденции:

Требка Екатерина Георгиевна.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».
220053, г. Минск, ул. Орловская, 66; сл. тел. (8-017) 288-95-29.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Бурьяк Д. В. Эффективность противовирусного лечения на фоне профилактической вакцинации у женщин с патологией шейки матки / Д. В. Бурьяк // ARS medica. Искусство медицины.— 2010.— № 3.— С. 123—128.— Библиогр.: 8 назв.

Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, в Московской области / В. И. Краснопольский [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога.— 2010.— Т. 10, № 1.— С. 71—75.— Библиогр.: 20 назв.

Вакцинопрофилактика папилломавирусной инфекции как инструмент демографической политики / И. В. Фельдблюм [и др.] // Папилломавирусная инфекция и рак. Интегрированная система надзора и профилактики: Материалы 2-го симп. с междунар. участием.— СПб, 2011.— С. 31—35. (Шифр 585550).

Вакцинация против папилломавирусной инфекции: безопасное решение глобальной проблемы / М. Г. Галицкая [и др.] // Педиатрическая фармакология.— 2011.— Т. 8, № 4.— С. 82—86.

Вергейчик Г. И. Папилломавирусная инфекция и вакцина: вопросы и ответы: Учеб.-метод. пособие для студентов, врачей-стажеров, практ. врачей / Г. И. Вергейчик, Ж. А. Стрибук, В. Ф. Еремин ; Гомел. гос. мед. ун-т, каф. онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии.— Гомель: ГГМУ, 2010.— 15 с. (Шифр 576879).

Выявление папилломавирусов высокого канцерогенного риска и других урогенитальных инфекций при профилактике рака шейки матки / В. Н. Беляковский [и др.] // Здравоохранение.— 2011.— № 10.— С. 46—50.— Библиогр.: 20 назв.

Ермоленко Д. К. Гардасил как средство профилактики рецидивов папилломавирусной инфекции / Д. К. Ермоленко, В. А. Исаков, А. В. Закревская // Папилломавирусная инфекция и рак. Интегрированная система надзора и профилактики: Материалы 2-го симп. с междунар. участием.— СПб., 2011.— С. 103—107. (Шифр 585550).

Касихина Е. И. Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика / Е. И. Касихина // Леч. врач.— 2011.— № 10.— С. 6—8.

Кицак В. Я. Профилактическая папилломавирусная тетравалентная вакцина GARDASIL // Вестн. последиплом. мед. образования.— 2008.— № 2.— С. 31—33.

Литвинова Т. М. Рак шейки матки: Учеб.-метод. пособие / Т. М. Литвинова, С. Е. Шелкович ; Бел. гос. мед. ун-т.— Минск: БГМУ, 2013.— 57 с. (Шифр 591473).

Минкина Г. Н. Новые данные клинических исследований квадριвалентной вакцины против вируса папилломы человека / Г. Н. Минкина // Журн. акушерства и женских болезней.— 2011.— Т. 60, вып. 5.— С. 81—86.— Библиогр.: 17 назв.



Е. О. САМОЙЛОВИЧ

КРАСНУХА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: ЭТАП ВЕРИФИКАЦИИ ЭЛИМИНАЦИИ ИНФЕКЦИИ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Представлен анализ данных эпидемиологического надзора и лабораторной диагностики краснухи в Республике Беларусь за 2007—2013 гг. Показано, что в стране регистрируются единичные, в основном не связанные между собой, случаи заболевания (41 случай за 7 лет), что свидетельствует о прекращении эндемичной циркуляции вируса на территории страны. Проведенное исследование IgG-антител к краснухе в сыворотках крови 695 жителей республики показало, что 671 из них (96,5±0,9%) являлся серопозитивным. При проведении эпидемиологического надзора за краснухой особое внимание должно быть обращено на своевременный забор и доставку материала для вирусологического исследования.

Ключевые слова: краснуха, лабораторная диагностика, заболеваемость, популяционный иммунитет.

Введение плановой иммунизации против краснухи, а также проведение дополнительных кампаний иммунизации привело к значительному снижению заболеваемости. Успехи, достигнутые в борьбе с краснухой, позволили поставить цель элиминации этой инфекции, наряду с элиминацией кори, в Европейском регионе ВОЗ к 2015 г. [1]. Под элиминацией понимается отсутствие эндемичных случаев кори и краснухи в течение не менее чем 36 мес после регистрации последнего известного случая благодаря прекращению эндемичной передачи вирусов, при наличии высококачественного надзора, а также демонстрация того, что не менее 95% населения защищены от этих инфекций [2].

В Республике Беларусь в довакцинальный период заболеваемость краснухой была высокой, достигая в отдельные годы до 600 случаев на 100 000 населения. Вакцинация против краснухи в возрасте 12 мес вакциной корь — паротит — краснуха была введена в 1996 г., ревакцинация в возрасте 6 лет — в 2000 г. Внедрение плановой иммунизации позволило существенно уменьшить заболеваемость краснухой за счет ее снижения у детей. Если в до-

вакцинальный период до 60% от всех зарегистрированных случаев краснухи приходилось на детей в возрасте 0—6 лет, то в 2004 г. доля заболевших этого возраста в общей структуре заболеваемости уже не превышала 10%. По результатам исследования распределения заболеваемости в зависимости от возраста наиболее поражаемой возрастной группой населения в этот период были лица 11—19 лет (1986—1994 г. рождения) [3, 4]. Дальнейшее снижение заболеваемости было достигнуто благодаря проведению наряду с плановой вакцинацией кампании дополнительной иммунизации (ноябрь 2005 г. — май 2006 г.). По данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, в рамках этой кампании моновакциной против краснухи были привиты 1 022 247 человек 1986—1994 г. рождения. Кроме того, в течение 2007 г. было привито 37 417 лиц женского пола 1985 г. рождения, в 2008 г. — 81 541 женщина 1982—1984 г. рождения.

Охват плановой иммунизацией трехкомпонентной вакциной корь — паротит — краснуха детей в возрасте 12 мес и 6 лет во все годы ее применения был высоким и составлял более 95%.

Целью настоящего исследования явился анализ ситуации по краснухе в Беларуси за период с 2007 г. по 2013 г. с предоставлением данных в Республиканскую комиссию по верификации элиминации кори и краснухи (утверждена приказом Минздрава Республики Беларусь № 291 от 16.03.2012).

Материал и методы

Проведен анализ результатов лабораторного обследования подозрительных на краснуху пациентов, выявленных в республике в 2007—2013 гг. В качестве подозрительных на краснуху рассматривались случаи, соответствующие стандартному определению краснухи для эпидемиологического надзора [5]. Выявление подозрительных на краснуху пациентов и направление клинического материала на лабораторное исследование проводились в соответствии с приказом Минздрава Республики Беларусь № 2 от 04.01.2006 «О мерах по совершенствованию эпидемиологического надзора за краснушной инфекцией».

Диагностика краснухи осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6]. Основным ее методом являлось выявление антител класса IgM в сыворотке крови, забранной на 4—28-е сутки со дня появления сыпи. Параллельно все сыворотки крови исследовали на наличие IgM-антител к вирусу кори. При необходимости проводили исследование IgG-антител к обеим инфекциям в парных сыворотках крови. Антитела класса IgM и IgG к вирусам кори и краснухи определяли с использованием соответствующих иммуноферментных тест-систем производства «Siemens» (Германия).

В целях мониторинга циркуляции вируса краснухи предпринимали попытки обнаружения РНК вируса в клиническом материале (носоглоточный мазок, моча) в ОТ-ПЦР с последующим секвенированием.

Выделение вирусной РНК из клинического материала выполняли с использованием набора «QIAamp Viral RNA Mini Kit» («Qiagen», Германия). ОТ-ПЦР для выявления РНК вируса краснухи осуществляли согласно протоколу, представленному J. M. Hubschen и соавт. [7].

Для оценки популяционного иммунитета к краснухе исследованы сыворотки крови у 695 человек в возрасте 2—60 лет из всех 7 регионов страны. Забор сывороток крови осуществлен в мае—июне 2011 г. в соответствии с приказом Минздрава Республики Беларусь № 501 от 14.05.2011. При изучении популяционного иммунитета антитела класса IgG к вирусу краснухи определяли с использованием иммуноферментной тест-системы производства «Диапроф» (Украина). Концентрацию антител рассчитывали в МЕ/мл. Пороговой концентрацией считали 10 МЕ/мл. Выявление антител в концентрации 10—15 МЕ/мл рассматривали как свидетельство условной защищенности, более 15 МЕ/мл — как свидетельство защищенности от краснухи [8].

Статистический анализ проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 8.0 и EXCEL.

Результаты и обсуждение

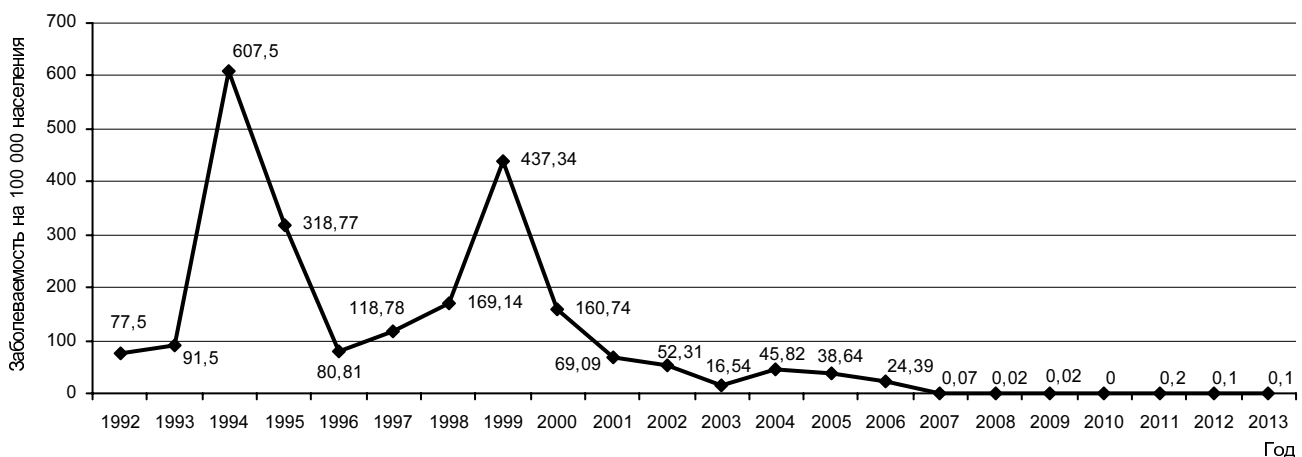
Результаты лабораторного обследования пациентов на краснуху, полученные в Республиканской лаборатории по диагностике кори и краснухи (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии), представлены в табл. 1. Всего за 2007—2013 гг. обследованы 1950 пациентов. Во все

годы наблюдения заболеваемость краснухой была низкой, наиболее высокий ее уровень (20 заболевших, или 0,2 на 100 000 населения) выявлен в 2011 г. Заболеваемость корью также была невысокой. Наиболее неблагоприятным по кори за анализируемый период являлся 2011 г. (51 заболевший, или 1,5 на 100 000 населения), когда в Минской области (Червенский район) имела место вспышка кори, носившая завозной характер [9]. Как известно, в 2011 г. ситуация по кори в Европейском регионе сильно осложнилась из-за вспышек в ряде стран Западной Европы [10].

Таблица 1
Результаты лабораторной верификации
клинического диагноза краснухи

| Год | Число обследованных пациентов | Число выявленных случаев | |
|----------|-------------------------------|--------------------------|------|
| | | краснуха | корь |
| 2007 | 146 | 6 | 1 |
| 2008 | 181 | 2 | 0 |
| 2009 | 294 | 2 | 0 |
| 2010 | 234 | 0 | 1 |
| 2011 | 398 | 20 | 51 |
| 2012 | 368 | 10 | 10 |
| 2013 | 329 | 1 | 16 |
| Всего... | 1950 | 41 | 79 |

Сравнивая полученные данные по заболеваемости краснухой с результатами исследований предыдущих лет, когда в Республике Беларусь выявлялись несколько тысяч заболевших в год (в 2004, 2005 и 2006 г. заболеваемость составила 45,82, 38,64 и 24,39 на 100 000 населения соответственно), следует отметить, что проведенная в 2005—2006 гг. кампания дополнительной иммунизации против краснухи коренным образом отразилась на заболеваемости (рисунок). Начиная с 2007 г. показатель заболеваемости краснухой составлял не более 0,1 на 100 000 населения. Исключение составил 2011 г., когда после отсутствия случаев краснухи в 2010 г. было выявлено 20 заболевших (0,2 на 100 000 населения). Некоторое увеличение заболеваемости краснухой в 2011 г. связано со вспышкой краснухи среди граждан Вьетнама, временно проживающих на территории республики (7 заболевших в одном из общежитий Минска), в феврале, после чего в 2011 г. в г. Минске было зарегистрировано еще 11 эпидемиологически не связанных между собой случаев.



Динамика заболеваемости краснухой в Республике Беларусь

Анализ территориального распределения случаев краснухи, выявленных в 2007—2013 г., свидетельствует о том, что большинство из них (35 случаев, или 85,4% от всех зарегистрированных) были выявлены в Минске, по 2 случая — в Гомельской и Витебской областях и по 1 — в Брестской и Могилевской областях.

В отличие от допрививочного периода и первых лет применения вакцинации, когда прослеживалась зимне-весенняя сезонность заболевания, в последние годы редкие случаи краснухи выявлялись в разные месяцы года, при этом в отдельные годы перерывы между ними достигали 12 мес. Эти случаи в основном являлись не связанными между собой, за исключением 7 случаев в 2011 г. (граждане Вьетнама) и 2 случаев в 2012 г.

Несмотря на то что краснуху принято относить к детским вирусным инфекциям, в последнее время в Республике Беларусь она преимущественно регистрируется у взрослых. Так, среди 41 случая краснухи, выявленного и лабораторно подтвержденного в 2007—2013 гг., не было ни одного ребенка моложе 10 лет, 1 (2,4%) случай относился к возрастной группе 10—14 лет, 4 (9,8%) — 15—19 лет, 22 (53,7%) — 20—29 лет и 12 (34,1%) — 30 лет и более. Анализ прививочного статуса пациентов показал, что среди них не было ни одного человека, получившего две дозы вакцины против краснухи, 4 (9,8%) вакцинированы одной дозой вакцины, 37 (90,2%) не привиты или их прививочный статус неизвестен. Более половины лиц с неизвестным иммунным статусом — это лица старше 30 лет и они не могли быть привиты по возрасту, поскольку с учетом плановой вакцинации и

дополнительных мероприятий по иммунизации в республике по крайней мере одной дозой вакцины против краснухи охвачено население, родившееся в 1986 г. и позднее.

Одной из необходимых мер по надзору за инфекцией в свете поставленной задачи ее элиминации является изучение популяционного иммунитета. Результаты исследования уровня популяционного иммунитета позволяют оценить иммунологическую эффективность применяемых вакцин и прогнозировать дальнейшее развитие эпидемической ситуации.

Проведенные в 2011 г. исследования IgG-антител к вирусу краснухи показали, что антитела в условно-защитной и защитной концентрации имели 671 из 695 (96,5±0,9%) обследованных (табл. 2). Условный уровень защиты (10—15 МЕ/мл) был отмечен только у 2 (0,3%) человек, у 669 (96,2%) обследованных антитела присутствовали в защитной концентрации (более 15 МЕ/мл).

Как следует из табл. 2, во всех возрастных группах, за исключением 20—29 лет, доля серопозитивных была не менее 95%. Среди обследованных лиц 40—60 лет не иммунные к краснухе лица не были выявлены. Уровень популяционного иммунитета среди лиц 20—29 лет был существенно ниже и составил 89,1% ($P < 0,05$). Эта возрастная группа обследованных (101 человек) состояла из 42 человек в возрасте 20—23 лет и 59 человек 24—29 лет. Доля серопозитивных в них существенно различалась. У всех обследованных 20—23 лет выявлены антитела к краснухе. Среди 59 обследованных 24—29 лет серопозитивными к краснухе были 48 (81,4±5,1%) человек. Как уже было

Популяционный иммунитет к краснухе в различных возрастных группах населения Республики Беларусь (2011 г.)

| Возраст, лет | Число обследованных | Число серопозитивных | | Концентрация IgG-антител | |
|--------------|---------------------|----------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| | | абс. | % | 10—15 МЕ/мл | >15 МЕ/мл |
| 2—5 | 110 | 105 | 95,5±2,8 | 0 | 145 |
| 6—10 | 99 | 98 | 99,0±1,0 | 0 | 98 |
| 11—14 | 80 | 80 | 100,0±1,2 | 0 | 80 |
| 15—19 | 92 | 89 | 96,7±1,9 | 0 | 89 |
| 20—29 | 101 | 90 | 89,1±3,1 | 0 | 90 |
| 30—39 | 97 | 93 | 95,9±2,0 | 1 | 92 |
| 40—49 | 63 | 63 | 100,0±1,5 | 1 | 62 |
| 50—60 | 53 | 53 | 100,0±1,8 | 0 | 53 |
| Всего... | 695 | 671 | 96,5±0,9 | 2 | 669 |

отмечено выше, проведенная в 2005—2006 гг. кампания дополнительной иммунизации против краснухи охватила население в возрасте 11—19 лет. От проведения этой кампании до забора сывороток крови на исследование (2011) прошло 5 лет, то есть возрастная группа обследованных 20—23 лет отражала иммунитет у лиц, охваченных кампанией иммунизации в 2006 г., в то время как лица более старшего возраста не были вакцинированы. Достоверные различия в состоянии иммунитета к краснухе среди лиц 20—23 лет и 24—29 лет подчеркивают чрезвычайную важность проведенной кампании дополнительной иммунизации в укреплении иммунной прослойки к этой инфекции.

В соответствии с расчетными данными, пороговым уровнем иммунитета в отношении краснухи, достаточным для предотвращения распространения вируса, является 82—87% иммунных [11]. Полученные данные свидетельствуют о том, что необходимый уровень иммунитета в стране достигнут.

В современной системе эпидемиологического надзора чрезвычайно важную роль играет мониторинг циркуляции возбудителя. Молекулярно-генетические исследования штаммов вируса позволяют отслеживать пути их трансмиссии, определять изменчивость вируса, дают возможность судить о прерывании индигенной трансмиссии и в дальнейшем дифференцировать местные и завозные случаи инфекции. Изучение вируса краснухи является крайне трудоемким и сложным. Это связано, с одной стороны, с отсутствием видимого цитопатического эффекта при пассировании вируса в культуре клеток, с другой — с наличием множества

стабильных вторичных структур в геноме вируса, обусловленных высоким содержанием оснований Г-Ц, снижающих эффективность молекулярных методов диагностики [12]. Кроме того, чрезвычайно важным является правильный и своевременный забор клинического материала для исследования и быстрая доставка его в лабораторию. В 2004—2006 гг., когда в стране регистрировали высокую заболеваемость краснухой, удалось выделить и генотипировать 31 штамм вируса краснухи. Результаты исследования показали, что в Беларуси в этот период заболеваемость краснухой определялась эндемичной циркуляцией штаммов вируса краснухи трех генотипов: 1Е, 1G, 1h [7, 13]. Доминирующим по продолжительности циркуляции генотипом являлся 1Е, штаммы вируса этого генотипа выявлялись в течение 3 лет (2004—2006 гг.). Генотип 1G, активно циркулировавший в 2004—2005 гг., был вытеснен из циркуляции генотипом 1h в 2006 г.

К сожалению, отсутствуют данные о том, какими же генотипами вируса краснухи вызваны единичные случаи заболевания в последние годы. В основном краснуха протекает легко, заболевших редко госпитализируют, в связи с этим забор материала в первые дни появления сыпи с быстрой его доставкой в лабораторию представляет определенные сложности. Наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики краснухи является выявление антител IgM [6]. Для этого кровь должна быть забрана не ранее 4-х суток (с 4-х по 28-е сутки) со дня появления сыпи. В то же время вероятность обнаружения вируса в клиническом материале является наиболее высокой в первые

4 сут заболевания. В 2012 г. от 2 больных краснухой из Минска удалось выявить РНК вируса в ПЦР, однако количество ее было недостаточным для проведения секвенирования.

Аналогичная ситуация с генотипированием вируса краснухи отмечается и в других странах. За 9 мес 2013 г. в Европейском регионе ВОЗ было зарегистрировано 37 502 случая краснухи. Самая большая заболеваемость отмечалась в Польше (37 012 случаев, или 965,9 на 1 млн населения). За этот период международная база данных нуклеотидных последовательностей вирусов краснухи пополнилась данными секвенирования только одного ее вируса (генотип 2В) [14].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что проведение плановой иммунизации детей вакциной КПК в сочетании с дополнительными мероприятиями по иммунизации против краснухи подростков и молодых взрослых с использованием моновалентной вакцины кардинальным образом отразилось на эпидемическом процессе данной инфекции. В последние годы в стране регистрируют редкие, в основном не связанные между собой случаи краснухи, перерывы между которыми достигают нескольких месяцев, что свидетельствует о прекращении эндемичной циркуляции вируса краснухи на территории Республики Беларусь. Популяционный иммунитет населения к этой инфекции является достаточно высоким ($96,5 \pm 0,9\%$), за исключением 24—29-летних, у которых удельный вес серопозитивных составил $81,4 \pm 5,1\%$. Наличие восприимчивых к краснухе женщин среди лиц этого возраста представляет опасность инфицирования во время беременности и рождения ребенка с синдромом врожденной краснухи. Серонегативным женщинам детородного возраста целесообразно пройти вакцинацию против краснухи. При проведении эпидемиологического надзора за краснухой особое внимание должно быть обращено на своевременный забор материала для обнаружения вируса и его молекулярно-генетического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steffens I., Martin R., Lopalco P. // *Eurosurveillance*.— 2010.— Vol. 13.— Iss. 50.
2. Элиминация кори и краснухи. Основы процесса верификации в Европейском регионе ВОЗ.— 2012.
3. Самойлович Е. О., Ермолович М. А., Свирчевская Е. Ю. и др. // *Здравоохранение*.— 2005.— № 12.— С. 53—55.
4. Семейко Г. В., Самойлович Е. О., Ермолович М. А. и др. // *Здравоохранение*.— 2008.— № 12.— С. 20—23.
5. WHO Regional Office for Europe. *Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region*.— Copenhagen, 2010.
6. WHO. *Manual for the Laboratory Diagnosis of Measles and Rubella Virus Infection*.— Geneva, 2006.
7. Hubschen J. M., Yermalovich M. A., Semeiko G. V., et al. // *J. Gen. Virol.*— 2007.— Vol. 88, № 7.— P. 1960—1966.
8. Skendzel L. P. // *Am. J. Clin. Patol.*— 1996.— Vol. 106, № 2.— P. 170—174.
9. Самойлович Е. О., Свирчевская Е. Ю., Елин О. Е. и др. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 12.— С. 32—36.
10. CDC. *Increased Transmission and Outbreaks of Measles — European Region, 2011* // *MMWR*.— 2011.— Vol. 60, № 47.— P. 1605—1610.
11. Мэй Р., Андерсон Р. *Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль*.— М., 2004.
12. Jin L., Thomas B. // *J. Med. Virol.*— 2007.— Vol. 79.— P. 1017—1024.
13. Самойлович Е. О., Семейко Г. В., Ермолович М. А., Свирчевская Е. Ю. // *Журн. микробиол.*— 2010.— № 1.— С. 55—60.
14. *A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region* // WHO *EpiBrief*.— 2013.— № 4.

Поступила 14.02.14.

RUBELLA IN THE REPUBLIC OF BELARUS: INFECTION ELIMINATION VERIFYING

E. O. Samoilovich

An analysis of the laboratory-based rubella surveillance in Belarus for 2007—2013 is presented. It is shown that in general single epidemiologically not linked rubella cases are registered in Belarus (41 cases for 7 years) indicating about interruption of the rubella virus endemic transmission on the territory. The investigation of rubella IgG antibodies in 695 patients' serum samples has shown that 671 (96.5±0.9%) of those subjects were seropositive. A special attention should be concentrated on timely collection and delivery of clinical samples for rubella virus investigating at this stage of rubella surveillance.

Key words: rubella, laboratory diagnosis, incidence, population immunity.

Адрес для корреспонденции:

Самойлович Елена Олеговна.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 263-85-65.



М. П. ПОТАПНЁВ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РАСПОЗНАВАНИЯ В ИММУННОМ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ОТВЕТЕ

Белорусский государственный
медицинский университет

Суммированы представления о DAMPs — связанные с повреждением молекулярные паттерны (образы) — и их роли для защиты организма человека от патогенов инфекционного и неинфекционного происхождения. Рассмотрена связь основных типов клеточной смерти (аутофагия, апоптоз, некроз) с образованием DAMPs, механизмы ответа клеток врожденного иммунитета на различные типы патогенов. Обозначено участие DAMPs в патогенезе онкологических заболеваний и их лечении, травмы, синдрома системного воспалительного ответа, инфаркта миокарда, атеросклероза, системной красной волчанки, склеродермии, заболеваний легких и печени. Намечены клинические подходы оценки DAMPs для диагностики и терапии инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: DAMPs, аутофагия, инфламмосомы, апоптоз, некроз, воспаление, врожденный иммунитет.

В последние 15 лет появилось много информации об участии иммунной системы в реакции макроорганизма (человека) на повреждение независимо от его причины. Такой причиной может быть инфекционный агент, химическое или физическое воздействие, аутоиммунная реакция, опухолевый рост, нарушения органогенеза и ремоделирования тканей в процессе онтогенеза и старения, метаболические стрессовые воздействия. При этом задействованы механизмы врожденного иммунитета и близко связанные с ними реакции воспаления [1, 2]. Общепринято, что реакции антиген-неспецифического врожденного иммунитета осуществляются клетками миелоидного происхождения (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) и естественными киллерными клетками, а приобретенный иммунитет обеспечивают Т- и В-лимфоциты, обладающие соответственно

*Памяти моего учителя,
Людмилы Григорьевны Борткевич,
посвящается*

антиген-специфическими Т- и В-клеточным рецепторами [3]. Если реакции адаптивного иммунитета развиваются в течение минут—часов, то реакции приобретенного иммунитета требуют 3—7 сут.

Распознавание повреждения собственных тканей

Основополагающими в оценке антиген-неспецифических иммунных реакций, связанных с повреждением, стали исследования С. Janeway, который показал, что иммунная система отвечает не на все микробные антигены, а только на те, которые ассоциированы с инфекцией [3]. То есть инфекционный процесс, несущий угрозу разрушения/повреждения макроорганизма, является обязательным для иммунного ответа на микробные антигены. Чужеродные молекулы патогена, вызывающие повреждение, были названы PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). PAMPs возбудителя выступают в качестве естественных адъювантов антигенов патогена при индукции антигенспецифического иммунного ответа [4]. С этих позиций было трудно объяснить индукцию противовирусного иммунитета (когда возбудитель (вирус) синтезирует большинство своих молекул в клетках хозяина), аутоиммунных реакций, противоопухолевого и трансплантационного иммунитета. Поэтому возникла теория сигнала опасности (danger signal), предполагавшая, что повреждение тканей макроорганизма является общей основой для запуска иммунных реакций [5]. При этом в качестве антигеннеспецифических адъювантных субстанций выступают продукты разрушения собственных клеток и тканей — DAMPs (damage-associated molecular patterns). DAMPs, как и PAMPs, вызывают активацию реакций врожденного иммунитета, а также антигенспецифического приобретенного иммунитета [4, 6, 7]. Основным источником DAMPs являются ткани (клетки), поврежденные в результате инфекционного процесса, а также клетки, находящиеся на стадиях запрограммированной клеточной смерти (аутофагия, некроз) в результате стрес-

са, вызванного метаболическими, энергетическими, внутренними воздействиями, внешними физическими или химическими факторами [6—8]. DAMPs не образуются в процессе апоптоза — физиологического пути отмирания и утилизации клеток макроорганизма. Более того, для апоптоза определена другая группа ассоциированных молекул — ACAMPs (apoptotic cell-associated molecular patterns), которые вызывают иммунологическую толерантность (подавление иммунного ответа и воспаления) [9, 10]. Только избыточный апоптоз (например при аутоиммунной патологии), приводящий клетки в стадию позднего апоптоза, провоцирует некрозоподобный путь гибели клеток (вторичный некроз), формирование (ауто)иммунного ответа и воспаление [11]. DAMPs, образующиеся при аутофагии любых клеток в процессе прижизненной утилизации измененного метаболитами содержимого цитоплазмы, находятся внутриклеточно и активируют (внутри)клеточную автономную систему защиты, в том числе вместе с PAMPs против патогенов, проникших внутрь клетки [12], но не вызывают иммунного ответа. Появление DAMPs вне клеток или на их поверхности при избыточной аутофагии или переходе такой клетки в состояние некроза провоцирует формирование иммунной реакции и очага воспаления [7, 13].

DAMPs как маркеры повреждения

В настоящее время понятие DAMPs расширило свое первоначальное значение как сигнала опасности клеточного происхождения. Они включают также продукты разрушения внеклеточного матрикса, другие внеклеточные секретлируемые субстанции (фрагменты нормально встречающихся молекул), ассоциированные с повреждением (таблица).

DAMPs в цитоплазме клеток являются объектом аутофагии (процесса переваривания измененных/поврежденных цитоплазматических белков, их комплексов, органелл в вакуолях-фаголизосомах). Результатом аутофагии является высвобождение питательных веществ и энергии, удаление шлаков без повреждения клеток. Только при избыточном накоплении таких поврежденных макромолекул или органелл клетка погибает [19]. В то же время для макроорганизма (человека) принципиально важно наличие и биологическая активность внеклеточных DAMPs, которые вызывают воспалительный и иммунный ответ, опосредованный выбросом цитокинов,

активацией и созреванием ДК [4, 7]. Наличие DAMPs в организме человека связывают с формированием и прогрессией патологических состояний, заболеваний.

DAMPs и запрограммированная клеточная смерть при инфекции

Возбудители инфекций имеют PAMPs, распознаваемые клетками врожденного иммунитета посредством паттерн(образ)-распознающих рецепторов — pattern-recognition receptors (PRRs) [3]. Одновременно инфекционный процесс вызывает повреждение тканей с высвобождением эндогенных DAMPs, которые рассматривали сначала как адъюванты, значительно усиливающие ответ макроорганизма на действие микробов и их PAMPs с участием инфламмасом [4, 6, 7, 20]. В то же время нормальная (комменсальная) микрофлора (например слизистых оболочек) не вызывает повреждение тканей организма человека, то есть сосуществует без образования DAMPs, поэтому не вызывает реакции врожденного и приобретенного иммунитета. Это связывают с отличным от патогенов набором распознаваемых молекулярных паттернов (microbial-associated molecular patterns — MAMPs), участием в реакции на нормальную микрофлору инфламмасом NLRP6 [20—22]. Фоновый уровень активации иммунной системы организма человека с помощью MAMPs, как считается, способствует предотвращению аутоиммунных заболеваний [20]. В отсутствие DAMPs постоянно осуществляется распознавание PAMPs бактерий, вирусов, грибов, простейших путем их взаимодействия с PRRs клеток врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги, ДК и др.). Это приводит к запуску механизмов автономной (внутри)клеточной защиты и аутофагии [12, 23], являющихся неиммунными механизмами защиты от микроорганизмов. Они включают септин, мембранно-ограниченное перемещение микробов внутри клеток и за ее пределы, генерацию активных форм кислорода (АФК), активность ферментов, изменение pH образуемых вакуолей (фагосом) вокруг внутриклеточных патогенов. Внутриклеточное образование DAMPs усиливает аутофагию, что важно при защите против неизвестных микроорганизмов [24]. Защита от вирусов базируется на распознавании в цитоплазме вирусных нуклеиновых кислот (НК) посредством TLRs 7-9 и RLRs (retinoid acid

Характеристика клеточных молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, и распознающих их рецепторов иммунной системы [2, 4, 6, 11, 14—18]

| DAMPs | | |
|---|---|---|
| Наименование | Биологическое действие | Распознающие рецепторы |
| Белки клеточного происхождения | | |
| HBGB1 (high-mobility group box 1 protein) | Активация дендритных клеток (ДК), привлечение нейтрофилов | TLR4, RAGE, TLR2, TLR9, CD24-SiglecG/10 |
| HSP (белки теплового шока ядра и цитоплазмы) | Привлечение ДК в лимфоузлы (gp96), повышение иммуногенности опухолевых клеток, индукция выброса цитокинов | CD14 (HSP70, HSP60); CD91 (HSP70, HSP90, gp96 и кальретикулин); SRs (HSP70, gp96 и кальретикулин); TLR4 (HSP60); CD40 (HSP70) |
| S100 (белки семейства калгранулинов) | Привлечение нейтрофилов, индукция выброса цитокинов, проницаемость гематоэнцефалического барьера | RAGE |
| Хроматин, нуклеосома, ДНК, РНК, рибонуклеопротеины | Созревание ДК, привлечение нейтрофилов, индукция выброса цитокинов | TLR9 (совместно с рецептором В-клеток и FcR); TLR3, TLR7, TLR8 (PHK); AIM2 (ДНК) |
| Гистоны | Активация эндотелия, аккумуляирование нейтрофилов | NLRP3-инфламмосома |
| МикроРНК | Продукция цитокинов воспаления | TLR8 |
| Митохондриальные N-формилпептиды | Хемотаксис нейтрофилов, ДК | FPR, FPRL1 |
| SAP130 | Острое воспаление, продукция цитокинов воспаления (при СКВ) | CLec4E/Mincle |
| HDGF (фактор роста гепатомы) | Нейропротекция, пролиферация, ангиогенез, миграция | Не известны |
| HMG1 (high-mobility group nucleosome-binding protein 1) | Миграция и созревание ДК, продукция цитокинов воспаления | TLR4 |
| Пуриновые метаболиты | | |
| Мочевая кислота (натриевая соль) | Адьювант ответа Т-клеток, созревание ДК, привлечение нейтрофилов, индукция выброса хемокинов | CD14 (возможно, TLR2, TLR4), NLRP3 |
| Аденозин/АТФ | Обострение бронхиальной астмы, нефрита | P2X2, P2Y7, P1 (АТФ); A1, A2A, A2B, A3 (аденозин) |
| Секретируемые иммуномодулирующие белки | | |
| β -дефензины | Адьювантная активность, созревание ДК, хемотаксис | CCR6, TLR4 |
| Кателицидины/LL-37 | Созревание ДК, хемотаксис | FPRL1, P2X7 |
| Сурфактанты SP-A, SP-D | «Мягкое» воспаление или его завершение | TLR2, TLR4 |
| Цитокины (ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-33, α -ФНО) | Воспаление, иммунный ответ | Специфические рецепторы |
| Атипичные DAMPs из внеклеточного матрикса | | |
| Бигликан | Продукция хемокинов и цитокинов воспаления | TLR2, TLR4, P2X4, P2X7 |
| Декорин | Фиброз, рост опухолей, подавление продукции ТРФ- β и ИЛ-10 | TLR2, TLR4, EGFR, IGF-1R, VEGFR2 |
| Гиалуронан | Продукция цитокинов воспаления | TLR2, TLR4, CD44, NLR3 |
| Версикан | Фиброз, хроническое воспаление, миграция лейкоцитов и опухолевых клеток | TLR2 |
| Гепаран сульфат | Активация ДК, вызывает воспаление | TLR4 |
| Фибронектин | Миграция нейтрофилов, продукция лейкотриенов (в легких) | TLR4 |
| Неструктурные белки внеклеточного матрикса | | |
| Тенасцин-С | Усиливает воспаление (при ревматоидном артрите) | TLR4 |
| Остеопонтин | Активация ДК и фагоцитоза, продукция цитокинов воспаления, ангиогенез | Интегрины $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_5\beta_3$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_5\beta_3$, $\alpha_{10}\beta_2$ и др., CD44, CD147 |
| CCN1 | Привлечение нейтрофилов, продукция цитокинов воспаления и хемокинов, ангиогенез | Интегрин $\alpha_m\beta_2$, синдекан-4 |
| Галектины | Созревание ДК, хемотаксис нейтрофилов и моноцитов | CD2 |
| β -амилоид | Активация клеток микроглии, индукция воспаления, нейротоксичности (при болезни Альцгеймера и Паркинсона, прионной болезни) | NLRP3, RAGE, TLR4, TLR6, CD36 |
| Оксисленные липопротеины низкой плотности | Активация макрофагов, индукция хронического воспаления (при атеросклерозе) | TLR4, TLR6, CD36 |
| Гранулизин | Некроз кератиноцитов, стимуляция макрофагов и ДК, индукция Th17 | TLR4 |
| Кальретикулин | Активация лейкоцитов | CD91, CXCL8 |
| Актин филаментов клеточного цитоскелета | Индукция иммунного ответа на некротические клетки | DNGR-1/Clec9A |
| Тиоредоксин | Цитопротективное действие при оксидативном стрессе, хемотаксис лейкоцитов, усиление ангиогенеза, продукция моноцитами цитокинов | Множество, включая NLRP3 |

Примечание. TLR — толлподобный рецептор; FPR — рецептор к формилпептидам; EGFR — рецептор к эпидермальному ростовому фактору; IGF-1R — рецептор к инсулиноподобному фактору роста; VEGFR2 — рецептор 2-го типа к фактору роста эндотелия; RAGE — рецептор, распознающий конечные продукты гликирования; DNGR/Clec9A — рецептор ДК, распознающий мертвые клетки; SR — рецепторы-«мусорщики»; P1, P2X2, P2X7, P2Y7 — пуринергические рецепторы; A1, A2A, A2B, A3 — рецепторы к аденозину; AIM2, NLRP3 — типы инфламмосом; CCN1 — богатый цистеином белок внеклеточного матрикса с ангиогенными свойствами.

inducible gene protein 1-like receptors) [12]. Таким образом, аутофагия осуществляет не только функцию поддержания клеточного метаболизма и сохранения энергии, но и утилизацию поврежденных (измененных) молекул и органелл цитоплазмы, включая попадающие туда бактериальные и вирусные продукты (PAMPs), а также DAMPs собственного происхождения.

Другим важным механизмом защиты постоянства внутренней среды организма человека является апоптоз как естественный путь утилизации отмирающих клеток. Как и аутофагия, он прямо не связан с развитием иммунного ответа на чужое или собственное повреждение. Более того, апоптоз ведет к иммунологической неотвечаемости [25], так как захват апоптотических клеток или образующихся из них апоптотических телец макрофагами предотвращает продукцию ими цитокинов воспаления (ИЛ-1 β , α -ФНО, ИЛ-6, ИЛ-12) и созревание ДК, необходимых для индукции приобретенного иммунитета [8]. В утилизации апоптотических клеток принимают активное участие коллектины плазмы крови, естественные антитела, система комплемента [26, 27]. Распознавание апоптотических клеток осуществляется макрофагами с помощью рецепторов, которые отличаются от рецепторов, распознающих PAMPs и DAMPs [9, 10]. Естественно отмирающие апоптотические клетки достаточно быстро утилизируются. При задержке процесса апоптоза или избыточном накоплении апоптотических клеток переходят в стадию позднего апоптоза (вторичный некроз), характеризующегося сменой ASCAMPs на DAMPs и распознаванием этих клеток как некротических с формированием воспаления и иммунного ответа [11]. Апоптоз (в организме человека) всегда наблюдается вокруг очагов воспаления, является фактором выздоровления при заболеваниях инфекционной или аутоиммунной природы [8]. Сами апоптотические клетки способны убивать внутриклеточные патогены и сдерживать их репликацию, поэтому ряд бактерий, вирусов, простейших (*Helicobacter pylori*, *Herpes virus 8*, *Chlamydiae*, *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*) выработали механизмы, обеспечивающие длительную персистенцию возбудителя в апоптотических клетках в отсутствие активного иммунного ответа [8]. Захват макрофагами апоптотических клеток, содержащих бактерии, вызывает созревание ДК, воспаление, полно-

ценный (Th17) иммунный ответ, при захвате неинфицированных апоптотических клеток воспаление отсутствует, формируется иммуносупрессия [28, 29]. Стратегия ограниченной репликации патогена в апоптотических клетках выгодна и макроорганизму отсутствием сильного воспалительного и иммунного ответа на некроз клеток, сопровождающийся выбросом бактерий во внеклеточное пространство [30]. Таким образом, апоптоз, являясь естественным процессом утилизации отмирающих клеток, не участвует в индукции иммунного ответа на внутренние (DAMPs) или внешние (PAMPs) раздражители. Только нарушение апоптоза (поздний апоптоз/вторичный некроз) инициирует иммунный ответ.

Внутриклеточным механизмом защиты клеток, в том числе находящихся в состоянии аутофагии, от PAMPs патогенов, внутриклеточных DAMPs (соли мочевой кислоты, кальция фосфат) и внеклеточных DAMPs (асбест, соли кремния, белки теплового шока, BCL-2) является образование инфламмасом, что рассматривают как воспалительный ответ клетки (продукция ИЛ-1 β и ИЛ-18) на сигналы опасности [23]. Образование инфламмасом на начальном этапе усиливает аутофагию внутри клеток. Аутофагия (LC3-ассоциированный фагоцитоз) в макрофагах и ДК способствует удалению из клеток комплексов белков и продуктов патогенов, деполяризации митохондрий, выбросу АФК, сдерживая на начальных этапах формирование инфламмасом, ограничивая продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-18, интерферонов типа I, ИЛ-6, способствуя повышению продукции ИЛ-10 и ТРФ- β . DAMPs активируют аутофагию и Th1-тип иммунного ответа [24]. Избыточное накопление раздражителей и недостаточная эффективность аутофагии стимулируют образование инфламмасом. Семейство инфламмасом NLRP1, 3, 6, 12, NLRC4 формируется за счет комплексов белков, включающих прокаспазы 1 (4, 5, 12); белков, содержащих NOD-подобный рецептор (NLR); С-концевые богатые лейцином повторы (LRR); нуклеотид-связывающий домен (NBD); домен активации и рекрутирования каспазы (CARD) и/или пирин-домен (PYD). Другое семейство инфламмасом (AIM-2 и IFI16) включает белки, содержащие пирин, HIN200-домен, белок, содержащий домен бакуловирусного ингибитора апоптоза, и др. [31]. NLRs часто выступают как сенсоры микробных компонентов внутри

клеток. Инфламмасома NLRP1 распознает токсины *Bacillus anthracis*, мурамил-дипептид; NLRP3 — продукты *Staphylococcus aureus*, микробные нуклеиновые кислоты, липополисахарид грамотрицательных бактерий и пептидогликан грамположительных бактерий, АФК в комплексе с тиореодоксином и связывающим его белком, вирус гриппа А, другие вирусные РНК, распознанные внутриклеточными TLR7 [32]. Инфламмасома AIM-2 распознает вирусы, *Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes*, двухниточную ДНК вирусов и бактерий [8]. NLRP4-инфламмасома распознает бактериальные флагеллин и T3SS-ассоциированный белок PrgJ, а также *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella* [30, 31]. Инфламмасомы NLRP3, NLRP6, NLRP4 в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта поддерживают наличие нормальной микрофлоры, усиливают регенерацию слизистой оболочки путем ИЛ-18-зависимой индукции ИЛ-22 и противодействуют появлению патологической микрофлоры, связанной с воспалением (язвенный колит) [30, 33]. Нормальная микрофлора путем постоянного выделения «знакомых» молекул (MAMPs), проникающих в/через слизистую оболочку, поддерживает базовую активность инфламмасом. Незнакомые микробные продукты воспринимаются инфламмасомами как PAMPs, что приводит к их гиперактивации и пироптозу клеток, образованию DAMPs, воспалению, вовлечению региональной лимфоидной ткани и иммунному ответу [33, 34]. В таком случае активность инфламмасом выступает как фактор ограничения распространения патогенов и их продуктов в макроорганизме [31].

Формирование инфламмасом отмечается и при метаболических нарушениях в организме человека. Считается, что ожирение и часто связанный с ним сахарный диабет 2-го типа сопровождаются повышенным образованием NLRP3-инфламмасом под действием насыщенных жиров и керамидов при недостаточности аутофагии в клетках жировой ткани. Это приводит к разрастанию жировой ткани и формированию резистентности к инсулину. Полиартрит сопровождается активацией NLRP3-инфламмасом под действием DAMPs — кристаллов кальция фосфата, подагра — под влиянием солей мочевой кислоты, атеросклероз — при воздействии кристаллов холестерина. Рассматривается вопрос об участии инфламмасом NLRP3 и

NLRP6 в хроническом воспалении, ведущем к онкогенезу [31].

Некроз характеризует смерть клеток с полным разрушением их внешней мембраны, а также повреждением тканей с выбросом скрытых DAMPs (см. таблицу). Это вызывает сильную воспалительную реакцию и иммунный (антиген-неспецифический и антигенспецифический) ответ на травму, ишемию, рак, инфекцию, другие повреждающие факторы [7]. Активация механизмов врожденного иммунитета под действием DAMPs осуществляется через TLRs, CLRs, RLRs, NLRs и другие рецепторы, которые также распознают и микробные PAMPs [6, 7, 30]. Образование DAMPs при некрозе играет свою физиологическую роль: отмирание клеток происходит не обычным (апоптотический) путем, а в условиях локального стресса и выброса внутриклеточных продуктов, которые должны быть ограничены от остальной части организма человека и утилизированы [6, 11]. Воспаление привлекает фагоцитирующие клетки и программирует последующее замещение поврежденной ткани на вновь регенерируемую. Большинство DAMPs способны привлекать лейкоциты из кровотока в очаг повреждения. HMGB1 не только вызывают образование хемокинов окружающими клетками, но и формируют комплексы с хемокином CXCL12 (SDF-1), чем стимулируют миграцию лейкоцитов путем взаимодействия как с TLR, так и CXCR4-рецепторами эндотелиальных клеток кровеносных сосудов и лейкоцитов крови. HMGB1 также образуют комплексы с бактериальным липополисахаридом, CpG-участками ДНК, другими молекулами, повышая аффинность их связывания с TLRs и RAGE-рецепторами, усиливают фагоцитоз [35]. Поступающие в очаг некроза лейкоциты активируются под действием HMGB1, других DAMPs и генерируют АФК, которые окисляют HMGB1 и инактивируют его [36]. В присутствии HMGB1 усиливается взаимодействие DAMPs внеклеточного происхождения (гепаран сульфат, белок A8/A9 семейства S100) с RAGE и TLR4-рецепторами фагоцитов [35]. Гистоны, высвобождаемые из ядра клетки при некрозе, взаимодействуют с внеклеточной ДНК (нейтрофилы) и антибактериальными белками, формируя независимую от фагоцитоза нейтрофильную внеклеточную ловушку (neutrophil extracellular trap) для бактерий [14]. Измененные условия микроокружения в очаге некроза губительны для многих вирусов и внутриклеточных

паразитов. DAMPs усиливают воспаление, вызванное PAMPs, что подтверждено экспериментальными исследованиями. Введение гистонов мышам с сепсисом вызывает геморрагии, введение митохондриальных формилпептидов или ДНК усиливает системное воспаление. Наоборот, введение таким мышам антител против гистонов или HMGB1 уменьшает воспаление и снижает их уровень смертности [14]. При сепсисе на начальных этапах, когда недостаточно DAMPs для индукции иммунного ответа, но имеет место высокий уровень апоптоза лимфоидных и миелоидных клеток, наблюдается иммунная толерантность. Последующее появление эндогенного (неокисленного) HMGB1 в результате некроза клеток вызывает воспаление и иммунный ответ [37]. Важная функция DAMPs (например, HMGB1) заключается в том, что они являются адъювантами образования высокоаффинных антител, CD8+ Т-клеток, созревания ДК в ответ на микробные или собственные антигены [4, 28]. Противовирусные цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты и антибактериальная защита зависят от взаимодействия DAMPs с TLRs и активности Th17 [2, 4]. При распознавании живых микробов среди PAMPs одними из наиболее важных считаются мРНК патогенов, рассматриваемые как витальные PAMPs (vita PAMPs) [32, 38].

DAMPs и неинфекционные заболевания

Образование DAMPs является абсолютным условием индукции противоопухолевого иммунитета. Учитывая отсутствие иммунодоминантных опухолевых/опухолеассоциированных антигенов и костимулирующих молекул при индукции специфического иммунитета на опухолевую ткань, появление DAMPs в местах опухолевого роста является основой запуска адаптивного противоопухолевого иммунитета [39], что редко происходит спонтанно в связи с им-мортализацией опухолевых клеток, однако достигается в процессе лечения, когда адресная терапия способствует появлению DAMPs в опухолевых клетках. При их (HMGB1) минимальном образовании активируются механизмы аутофагии, при достаточном — очаги «стерильного» воспаления (как проявление реакций врожденного иммунитета) и адаптивный иммунитет [40]. Если в физиологических условиях образующиеся внутриклеточно DAMPs выполняют неиммунологическую роль, поддерживая активность

аутофагии, то при некрозе опухолевых клеток (под действием терапии) внеклеточные DAMPs становятся мощным иммуностимулирующим сигналом опасности. Основными DAMPs при индукции противоопухолевого иммунитета являются калретикулин на поверхности клеток, внеклеточные АТФ, HSP90 и HSP70, HMGB1 [41]. Экспериментальные исследования показали, что аблятивная локальная радиотерапия (10 Гр и более) вызывает образование антигенспецифических Т-клеток, продуцирующих ИНФ- γ , и продукцию ИНФ- α /ИНФ- β макрофагами и ДК, что повышает иммуногенность опухолевых клеток. HMGB1 и АТФ из опухолевых клеток взаимодействуют с TLR4-рецепторами макрофагов и ДК. В результате формируется Th1-тип иммунного ответа и противоопухолевый антигенспецифический Т-клеточный иммунитет [42]. Аналогичный механизм наблюдается при применении гипертермии для терапии рака. HMGB1 и HSP70 из опухолевых клеток, взаимодействуя с TLRs и другими рецепторами макрофагов и ДК, вызывают их созревание и индукцию антигенспецифических Т-клеток, убивающих опухолевые клетки [43]. Не следует забывать и о прямом иммуностимулирующем действии умеренной гипертермии [44]. Поэтому гипертермия нередко используется как терапия отчаяния с хорошим клиническим ответом [45]. Поверхностная экспрессия калретикулина и HSP90, внеклеточная секреция АТФ и HMGB1 являются решающими для иммуногенности опухолевых клеток, находящихся в состоянии стресса под действием химиотерапевтических лекарственных средств. Эти DAMPs проявляют короткоранговое действие и требуют дополнительных стимулов (CXCL8/ИЛ-8, ИЛ-1 β и др.), активирующих ДК, естественные киллерные клетки, Т-клетки, для индукции эффективного противоопухолевого ответа [39, 46]. DAMPs, выделяемые опухолевыми клетками, находящимися в состоянии позднего апоптоза/вторичного некроза, вызывают формирование длительного CD8+ Т-клеточно-опосредованного противоопухолевого иммунитета. Он формируется при участии инфламмасом NLRP3 и P2RX7 в ДК, презентующих Т-клеткам опухолеассоциированные антигены и DAMPs. В то же время поздние некротические опухолевые клетки и выделяемые ими DAMPs активно утилизируются фагоцитами без формирования длительной иммунологической памяти [6, 47].

Распознавание DAMPs осуществляют не только клетки иммунной системы, но и сами опухолевые клетки. Более того, наличие поверхностных TLRs обеспечивает опухолевым клеткам преимущество в выживании и метастазировании. Анализ по Каплан—Майеру показал, что чем больше TLRs экспрессируют опухолевые клетки, тем меньше общая выживаемость пациентов. Это связывают с повышением жизнеспособности опухолевых клеток и продукцией цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО, Г-КСФ, ИЛ-10, ТРФ- β , VEGF-фактор роста эндотелия сосудов) и хемокинов CCL2/MCP-1, CXCL2/GRO- β , CXCL8/ИЛ-8 в ответ на DAMPs, взаимодействующие с TLRs опухолевых клеток [48, 49].

Роль DAMPs является ведущей в развитии «стерильного» воспаления, протекающего без участия микроорганизмов. Отмечено, что при этом аутологичные DAMPs распознаются как рецепторами (TLRs, NLRs, RLRs, CLR, AIM 2-подобные рецепторы), распознающими PAMPs, так и рецепторами RAGE, CD44, CD36, CD24, которые не распознают PAMPs или распознают их в меньшей степени [6]. При травме и синдроме системного воспалительного ответа массовый выброс DAMPs в кровь вызывает активацию комплемента, нарушение гемостаза, воспаление, реакции врожденного иммунитета. В этом случае микробиологические посевы, как правило, не выявляют бактериальную контаминацию, а эффективность антибиотиков связана с их способностью снижать (подавлять) иммунный ответ на собственные DAMPs [17]. Тяжесть состояния пациента при этом коррелирует с уровнем HMGB1, который в свою очередь соответствует уровню цитокинов воспаления и активации комплемента [50]. Уровень митохондриальной ДНК в кровотоке повышается в 1000 раз по сравнению с уровнем у здоровых людей, а содержание ядерной ДНК отражает тяжесть травмы и коррелирует с клиническим исходом [17]. Заживление ран также связано с DAMPs, мобилизацией лейкоцитов, секрецией цитокинов и ростовых факторов с участием внеклеточного АТФ, взаимодействующего с P2Y пуриновыми рецепторами окружающих эпителиальных клеток, что приводит к активации и миграции последних, эпителизации раны [51]. При инфаркте миокарда в крови повышается уровень HMGB1, HPS70, митохондриальной ДНК, галлектинов, CCN1, остеопонтина, тенасцина С.

Небольшое повышение содержания HMGB1 в крови ассоциируется с усилением ангиогенеза и заживления, высокий уровень — с увеличением смертности в течение 49 мес наблюдения [16].

Атеросклероз рассматривается как заболевание, связанное с инфильтрацией М1 — провоспалительных макрофагов — участков интимы артерий, насыщенных атерогенными (окисленными) липопротеинами низкой плотности (оЛПНП), и их превращением в «пенистые» клетки, синтезирующие хемокины CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL1/ИЛ-8, цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО. Это вызывает местную воспалительную реакцию, дополнительную инфильтрацию лейкоцитами, накопление внутриклеточного холестерина и других липидов, ведущих к активации инфламмосомы NLRP3, аутофагии (липофагии) и клеточному стрессу. Накопление холестерина (при гиперхолестеринемии) на поверхности клеток приводит к активации TLR4, который вместе с рецепторными комплексами TLR4-TLR6-CD36, активированными оЛПНП, вызывает активацию «пенистых» клеток и усиленную продукцию цитокинов воспаления [52]. Генетический дефект (отсутствие) TLRs ослабляет развитие атеросклероза даже при наличии гиперхолестеринемии, что связывают со сниженным внутриклеточным накоплением окисленных липидов [53]. Формирование в «пенистых» клетках атеросклеротической бляшки кристаллов холестерина, а также оЛПНП, которые выступают в качестве DAMPs, приводит к пролиферации клеток и апоптозу 2—4% из них, в том числе и к их вторичному некрозу — источнику дополнительных DAMPs как основы прогрессирования атеросклероза [54].

При аутоиммунной патологии, когда в связи с генетической предрасположенностью формируются клоны аутоиммунных Т- и/или В-лимфоцитов, DAMPs выступает в роли индуктора усиленного иммунного ответа на аутоантигены. При системной красной волчанке (СКВ) наблюдается взаимодействие внутриклеточных TLR7 с одноцепочечной РНК (оРНК) в ДК и В-клетках у лиц с генетической предрасположенностью к СКВ. При этом активируются Т1-зависимые В-клетки, образующие аутоантитела к оРНК или к антигенам, ассоциированным с ней [55]. Как TLR7, распознающий внутриклеточные аутологичные оРНК, так и TLR9, распознающий двухцепочечную ДНК (дДНК) в эндосомах В-клеток

после их распознавания в качестве антигена В-клеточным рецептором, являются пусковым механизмом образования аутоантител и аутореактивных Т-клеток при СКВ. Захват оРНК и дДНК дендритными клетками при формировании аутоиммунного ответа облегчается наличием DAMPs (HMGB1, кателицидин LL37) и зависит от предварительной активации аутореактивных В-клеток по описанному механизму [56]. Распознавание нуклеиновых кислот с помощью TLRs в эндосомах В-клеток является основой для образования аутоантител к хроматину, ревматоидному фактору, эритроцитам [57]. Аутоантитела класса IgG к DAMPs при СКВ вызывают образование иммунных комплексов, провоцирующих воспалительную реакцию при распознавании посредством FcγR и TLRs на поверхности макрофагов и ДК. Наоборот, нормальные антитела класса IgM и IgA в сыворотке крови, направленные против полисахаридных и окисленных фосфолипидных детерминант клеточных мембран и способствующие утилизации апоптотических клеток, при участии белков C1q и MBL системы комплемента блокируют активацию ДК и выброс цитокинов воспаления под действием IgG-содержащих иммунных комплексов [27].

Склеродермия, имея много общего в патогенезе с СКВ, характеризуется развитием фиброза в коже и внутренних органах, снижением ангиогенеза, Th2-типом иммунного ответа. В качестве DAMPs, вызывающих прогрессирование заболевания, выступают иммунные комплексы РНК+антитела, которые взаимодействуют с TLR7(+TLR3) и CD36/FcγRII плазмотицидных ДК, которые продуцируют ИНФ-α и ТРФ-β [58]. При хронических воспалительных заболеваниях легких патогенетически важными являются DAMPs внеклеточного матрикса: фибронектин, гиалуронан, гепарансульфат, внутриядерные HMGB1, HSP70 и HSP60, нуклеиновые кислоты, а также β-дефензины эпителия, сурфактанты SP-A, SP-D. Их высокий уровень в плазме крови пациентов свидетельствует о воспалительном процессе в легких и является прогностически неблагоприятным признаком. На начальных этапах заболевания DAMPs вызывают стимуляцию врожденного иммунитета и усиливают антимикробную защиту при наличии микробной инфекции [15].

При заболеваниях печени возможны как инфекционное, так и «стерильное» воспаление.

При инфекционном процессе нейтрофилы накапливаются в капилляроподобных синусоидах, где гиалуронан взаимодействует с CD44-рецепторами на поверхности эндотелия, маркируя очаг поражения (*E. coli*, *L. monocytogenes*). При «стерильном» воспалении (некроз, опухолевый процесс) DAMPs гепатоцитов (АТФ, нуклеиновые кислоты, HMGB), а также модифицированные коллаген, фибронектин, гиалуронан) вызывают накопление нейтрофилов в синусоидах, что опосредовано их взаимодействием с TLRs эндотелиальных клеток. Последующая миграция нейтрофилов к очагу повреждения происходит под действием хемоаттрактантов (C5a, формил-пептиды, ИЛ-8, ИЛ-17). Процесс воспаления и его разрешение в печени определяется гепатотоксичностью индуктора воспаления, активацией макрофагов под действием DAMPs и выделением ими ИЛ-23, вызывающего продукцию γδ-Т-клетками ИЛ-17 [59]. Хроническое стерильное воспаление, протекающее при участии DAMPs и инфламмасом, ведет к фиброзу. DAMPs не проявляют гепатотоксичность, но повышают чувствительность гепатоцитов к токсическому действию α-ФНО, продуктам выделения микробиоты желудочно-кишечного тракта. Алкогольное поражение печени сопровождается избыточным накоплением насыщенных жирных кислот, АФК, активацией C1q-компонента комплемента, DAMPs (ядерные РНК и ДНК). Прогрессирование процесса поражения печени определяется активностью инфламмасом, выделением цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, хемокина MCP-1, снижением уровня адипонектина с противовоспалительным действием [60]. При трансплантации печени наблюдается транзиторный воспалительный процесс, определяемый взаимодействием DAMPs с TLR4 и TLR9 гепатоцитов [59].

Аллергия (аллергическое воспаление), являясь Th2-зависимой иммунной реакцией, также связана с образованием под действием аллергенов внутриклеточных DAMPs (мочевая кислота, АТФ) и зависимой от DAMPs активацией инфламмасом и продукцией ими ИЛ-1β [61].

Тезис «Опасность есть всегда» [7] в иммунологии получил подтверждение в виде DAMPs, возникающих в результате нарушения нормальной жизнедеятельности организма на молекулярном, субклеточном, клеточном или тканевом уровнях. С помощью аутофагии они распознаются и разрушаются внутри клетки. При появ-

лении вне клеток DAMPs способствуют распознаванию, развитию воспалительного ответа как проявления врожденного иммунитета, а также индукции адаптивного иммунитета в виде антиген-специфических Т-клеток и антител. Основным поставщиком DAMPs — некроз клеток и повреждение тканей. DAMPs как сигнал опасности вызывает формирование очага воспаления, предназначенного для уничтожения источника повреждения — патогена инфекционного или неинфекционного происхождения. При этом DAMPs выступают как маркеры повреждения, привлекающие фагоциты, и как адъюванты воспаления и формирования иммунного ответа на антигены патогена в очаге воспаления. Этому способствуют макрофаги, обладающие не только рецепторами, распознающими DAMPs, но и имеющие подобно Т-клеткам антигенспецифические рецепторы [62]. В результате формируется локальная антигенспецифическая память тканевых макрофагов в местах воспаления, а также Т-клеточная память в региональных лимфоузлах. Связь врожденного и приобретенного иммунитета подтверждается также наличием TLRs, RLRs и других DAMPs-распознающих рецепторов на Т- и В-лимфоцитах [63]. При этом распознавание DAMPs аутореактивными В-лимфоцитами является обязательным компонентом развития аутоиммунных реакций [56]. Клиническое значение DAMPs определяется не только их использованием в качестве диагностических или прогностических критериев, но и как объектов для адресной терапии воспалительных, аутоиммунных, онкологических и, возможно, аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paul-Clark M. J., George P. M., Gatheral T., et al. // *Pharm. Therapeutics*.— 2012.— Vol. 135.— P. 200—215.
2. Zelenay S., Reis E., Sousa C. // *Trends Immunol.*— 2013.— Vol. 34.— P. 329—335.
3. Janeway C. A. Jr. // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*— 1989.— Vol. 54.— P. 1—13.
4. Kono H., Rock K. L. // *Nature Rev. Immunol.*— 2008.— Vol. 8, № 4.— P. 279—289.
5. Matzinger P. // *Annu. Rev. Immunol.*— 1994.— Vol. 12.— P. 991—1045.
6. Chen G. Y., Nunez G. // *Nature Rev. Immunol.*— 2010.— Vol. 10, № 12.— P. 826—837.
7. Tang D., Kang R., Coyne C. B., et al. // *Immunol. Rev.*— 2012.— Vol. 249.— P. 158—175.
8. Lamkanfi M., Dixit V. M. // *Cell Host Microbe*.— 2010.— Vol. 8, № 1.— P. 44—54.
9. Majai G., Petrovski G., Fesus L. // *Immunol. Lett.*— 2006.— Vol. 104, № 1—2.— P. 94—101.
10. Jeannin P., Jaillon S., Delneste Y. // *Cur. Opin. Immunol.*— 2008.— Vol. 20, № 5.— P. 530—537.
11. Peter C., Wesselborg S., Herrman M., Lauber K. // *Apoptosis*.— 2010.— Vol. 15, № 9.— P. 1007—1028.
12. Radow F., MacMicking J. D., James L. C. // *Science*.— 2013.— Vol. 340, № 6133.— P. 701—706.
13. Zitvogel L., Kepp O., Kroemer G. // *Cell*.— 2010.— Vol. 140, № 6.— P. 798—804.
14. Denk S., Perl M., Huber-Lang M. // *Eur. Surg. Res.*— 2012.— Vol. 48.— P. 171—179.
15. Tolle L. B., Standiford T. J. // *J. Pathol.*— 2013.— Vol. 229.— P. 145—156.
16. De Haan J. J., Smeets M. B., Pasterkamp G., Arslan F. // *Mediators of Inflammation*.— 2013.— Art. ID 206039.
17. Manson J., Thiemermann C., Brohi K. // *Br. J. Surg.*— 2012.— Vol. 99 (Suppl.1).— P. 12—20.
18. Moreth K., Iozzo R. I., Schaefer L. // *Cell Cycle*.— 2012.— Vol. 11, № 11.— P. 2084—2091.
19. Walsh C. M., Edinger A. L. // *Immunol. Rev.*— 2010.— Vol. 236, № 1.— P. 95—109.
20. Ranson N., Eri R. // *Am. J. Med. Biol. Res.*— 2013.— Vol. 1, № 3.— P. 64—76.
21. Chu H., Mazmanian S. K. // *Nature Immunol.*— 2013.— Vol. 14, № 7.— P. 668—675.
22. Pradeu T., Cooper E. L. // *Front. Immunol.*— 2012.— Vol. 3.— Art. 287.
23. Deretic V., Saitoh T., Akira S. // *Nature Rev. Immunol.*— 2013.— Vol. 13.— P. 722—737.
24. Ma Y., Galluzzi L., Zitvogel L., Kroemer G. // *Immunity*.— 2013.— Vol. 39.— P. 211—227.
25. Green D. R., Ferguson T., Zitvogel L., Kroemer G. // *Nature Rev. Immunol.*— 2009.— Vol. 9.— P. 353—363.
26. Lauber K., Blumenthal S. B., Waibel M., Wesselborg S. // *Mol. Cell*.— 2004.— Vol. 14, № 3.— P. 277—287.
27. Vas J., Gronwall C., Silverman G. J. // *Front. Immunol.*— 2013.— Vol. 4.— Art. 4.
28. Manfredi A. A., Capobianco A., Bianchi M. E., Rovere-Querini P. // *Crit. Rev. Immunol.*— 2009.— Vol. 29, № 1.— P. 69—86.
29. Torchinsky M. B., Garaude J., Martin A. P., Blander J. M. // *Nature*.— 2009.— Vol. 458, № 7234.— P. 78—82.
30. Ashida H., Mimuro H., Ogawa M., Kobayashi T., et al. // *J. Cell Biol.*— 2011.— Vol. 195, № 6.— P. 931—942.
31. Strowig T., Henao-Mejia J., Elinau E., Flsvell R. // *Nature*.— 2012.— Vol. 481.— P. 278—286.
32. Sander L. E., Davis M. J., Boekschoten M. V., et al. // *Nature*.— 2011.— Vol. 474, № 7351.— P. 385—389.
33. Von Moltke J., Ayres J. S., Kofoed E. M., et al. // *Annu. Rev. Immunol.*— 2013.— Vol. 31.— P. 73—106.
34. Hooper L. V., Littman D. R., Macpherson A. J. // *Science*.— 2012.— Vol. 336.— P. 1268—1273.
35. Ibrahim Z. A., Armoura C. L., Phipps S., Sukkara M. B. // *Mol. Immunol.*— 2013.— Vol. 56.— P. 739—744.
36. Venereau E., Schiraldi M., Ugucconib M., Bianchia M. E. // *Mol. Immunol.*— 2013.— Vol. 55.— P. 76—82.
37. Ferguson T. A., Choi J., Green D. R. // *Immunol. Rev.*— 2011.— Vol. 241, № 1.— P. 77—88.
38. Underhill D. M., Goodridge H. S. // *Nature Rev. Immunol.*— 2012.— Vol. 12.— P. 492—502.
39. Garg A. D., Aleksandra M., Dudek A. M., Agostinis P. // *BioFactors*.— 2013.— Vol. 39, № 4.— P. 355—367.
40. Liu L., Yang M., Kang R., et al. // *Leukemia*.— 2011.— Vol. 25.— P. 23—31.

41. Dudek A. M., Garg A. D., Krysko D. V., et al. // *Cytokine Growth Factor Rev.*— 2013.— Vol. 24.— P. 319—333.
42. Lauber K., Ernst A., Orth M., et al. // *Front. Oncol.*— 2012.— Vol. 2.— Art. 116.
43. Schildkopf P., Frey B., Ott O. J., et al. // *Radiother. Oncol.*— 2011.— Vol. 101.— P. 109—115.
44. Войтенко Н. Н., Потапнёв М. П. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.*— 1982.— № 2.— С. 45—46.
45. Ismail-Zade R. S., Zhavrid E. A., Potapnev M. P. // *Ped. Blood Cancer.*— 2005.— Vol. 44, № 7.— P. 679—681.
46. Sukkurwala A. Q., Martins I., Wang Y., et al. // *Cell Death Differ.*— 2014.— Vol. 21.— P. 59—68.
47. Melis M. H. M., Simpson K. L., Dovedi S. J., et al. // *Cell Death Differ.*— 2013.— Vol. 20.— P. 765—773.
48. Zhang J. J., Wu H. S., Wang L., et al. // *World J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 16.— P. 2881—2888.
49. Dabrowska A., Slotwinski R., Kedziora S. // *Centr. Eur. J. Immunol.*— 2012.— Vol. 37, № 1.— P. 67—70.
50. Cohen M. J., Brohi K., Calfee C. S., et al. // *Crit. Care.*— 2009.— Vol. 13.— R174.
51. Cordeiro J. V., Jacinto A. // *Mol. Cell Biol.*— 2013.— Vol. 14.— P. 249—262.
52. Moore K. J., Sheedy F. J., Fisher E. A. // *Nature Rev. Immunol.*— 2013.— Vol. 13.— P. 709—721.
53. Miller Y. I., Choi S.-H., Wiesner P., et al. // *Circ. Res.*— 2011.— Vol. 108.— P. 235—248.
54. Moore K. J., Tabas I. // *Cell.*— 2011.— Vol. 145.— P. 341—355.
55. Giltiay N. V., Chappell C. P., Sun X., et al. // *L. Exp. Med.*— 2013.— Vol. 210, № 12.— P. 2773—2789.
56. Teichmann L. L., Schenten D., Medzhitov R., et al. // *Immunity.*— 2013.— Vol. 38.— P. 528—540.
57. Koh Y. T., Scatizzi J. C., Gahan J. D., et al. // *J. Immunol.*— 2013.— Vol. 190, № 10.— P. 4982—4990.
58. Elkon K. B., Rhiannon J. J. // *Scleroderma. From Pathogenesis to Comprehensive Management / Eds. J. Varga [et al.]*.— Springer Science + Business Media. LLLC.— 2012.— P. 191—197.
59. Kuber P., Mehal W. Z. // *Gastroenterology.*— 2012.— Vol. 143.— P. 1158—1172.
60. Wang H. J., Zakhari S., Nagy L. E. // *Annu. Rev. Nutr.*— 2012.— Vol. 32.— P. 11.1—11.26.
61. Willart M. A. M., Poulliot P., Lambrecht B. N., Kool M. // *Methods Mol. Biol.*— 2013.— Vol. 1032.— P. 185—204.
62. Kaminski W. E., Beham A. W., Kzhyshkowska J., et al. // *Immunobiology.*— 2013.— Vol. 218.— P. 418—426.
63. Michallet M.-C., Rota G., Maslowski K., Guarda G. // *Curr. Opin. Microbiol.*— 2013.— Vol. 16.— P. 296—302.

Поступила 10.01.14.

MOLECULAR ASPECTS OF RECOGNIZING IN IMMUNE AND INFLAMMATORY RESPONSES

M. P. Potapnev

The review summarized data on damage-associated molecular patterns (DAMPs) of the cellular and extracellular origins and their role in host defense from infectious and not infectious pathogens. The association between the DAMPs appearance and the main types of cell death (autophagy, apoptosis, necrosis) and the innate immunity cells response to various pathogens are discussed. The participation of DAMPs in the oncologic diseases, trauma, systemic inflammatory response syndrome, myocardial infarction, atherosclerosis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, liver and lung diseases pathogenesis and management is shown. The clinical value of DAMPs as markers of infectious and not infectious diseases diagnosis and management are outlined.

Key words: DAMPs, autophagy, inflammasome, apoptosis, necrosis, inflammation, innate immunity.

Адрес для корреспонденции:

Потапнёв Михаил Петрович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, корп. 5;
сл. тел. (8-017) 272-96-91.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Намазова Л. С. Вакцинопрофилактика рака шейки матки: новые клинические данные / Л. С. Намазова // *Педиатрич. фармакология.*— 2009.— Т. 6, № 6.— С. 36—40.

Папилломавирус человека: эпидемиология, диагностика и лечение: обзор / А. Ш. Ваисов [и др.] // *Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.*— 2009.— № 1.— С. 71—78.— Библиогр.: 53 назв.

Первично-множественные злокачественные опухоли, одной из которых является рак шейки матки, в Республике Беларусь / И. В. Веялкин [и др.] // *Мед. панорама.*— 2013.— № 4.— С. 61—65.

Подготовка к внедрению вакцин против вируса папилломы человека: руководство для стран по разработке политики и программ: [пер. с англ.] / Всемир. орг. здравоохранения.— Женева: ВОЗ, 2007.— 21 с. (Шифр 564811).

Прилепская В. Н. Папилломавирусная инфекция — от ранней диагностики к рациональной терапии / В. Н. Прилепская, Э. Р. Довлетханова // *Акушерство и гинекология.*— 2013.— № 2.— С. 101—107.— Библиогр.: 29 назв.

Прилепская В. Н. Первичная профилактика рака шейки матки: достижения и перспективы / В. Н. Прилепская, Т. Н. Бебнева // *Фарматека.*— 2011.— № 13.— С. 42—46.

Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки / В. Н. Прилепская, Т. Н. Бебнева // *Фарматека.*— 2010.— № 1.— С. 27—31.

Региональные программы вакцинопрофилактики рака шейки матки // *Ремедиум.*— 2009.— № 3.— С. 28—30.

О. П. МАТЫЛЕВИЧ, С. А. МАВРИЧЕВ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова
Минздрава Республики Беларусь

Представлен обзор литературы по хирургическому лечению пациенток с ранним раком шейки матки. Приведена историческая справка, современные классификации радикальных гистерэктомий. Отражены новые направления оперативного лечения данной категории женщин.

Ключевые слова: ранний рак шейки матки, хирургическое лечение.

Система стадирования рака шейки матки (РШМ) впервые была инициирована Международной федерацией акушеров-гинекологов в 1979 г. (последний пересмотр — в 2009 г.). После введения данной системы РШМ был разделен на 2 категории: ранний и местнораспространенный. К раннему РШМ относят 1a1, 1a2, а также 1b1 и 1a1 (опухоль менее 4 см в диаметре) стадии. Стандартный вариант лечения пациенток с ранним РШМ в большинстве случаев предполагает хирургический метод, со стадиями 1b2—1a2 (опухоль более 4 см в диаметре) — химиолучевую терапию.

Традиционной операцией при раннем РШМ является радикальная гистерэктомия. Разработка и внедрение данной операции принадлежат австрийскому врачу-гинекологу E. Wertheim [1]. В монографии, вышедшей в 1912 г., он описал 500 расширенных гистерэктомий. Статистический анализ результатов доказал эффективность предложенной им операции, которая затем служила моделью для всех более поздних модификаций данного вмешательства.

Так, E. Wertheim удалял только увеличенные лимфоузлы и к тому же не систематически, а эпизодически. Он полагал, что если метастазами поражены доступные во время операции регионарные лимфоузлы, то недостижимые лимфоузлы также вовлечены в опухолевый процесс, поэтому диссекция подозрительных лимфоузлов имела скорее прогностическое, а не терапевтическое значение [2]. Для увеличения эффективности хирургического вмешательства американский хирург J. Meigs, разочарованный результатами лучевой терапии РШМ, в 1944 г.

возобновил интерес к радикальной гистерэктомии и дополнил ее тщательной систематической тазовой лимфаденэктомией [3]. Японский хирург H. Okabayashi в 1921 г. модифицировал предложенную E. Wertheim операцию за счет применения расширенной резекции параметриев [4]. Для этого он скелетировал мочеточник до впадения в мочевой пузырь и тщательно отделял его от латеральной поверхности шейки матки и влагалища.

Дальнейшая популяризация данной операции наряду с совершенствованием хирургической техники привели к тому, что в настоящее время она является золотым стандартом оперативного лечения раннего РШМ. В зависимости от подготовки хирургов и аппаратного обеспечения в различных клиниках радикальная гистерэктомия выполняется из абдоминального, вагинального, лапароскопически-ассистированного, лапароскопического доступов и с использованием робототехники [5—10].

Учитывая важное прогностическое значение состояния тазовых лимфатических узлов, лимфаденэктомия выполняется тщательно с удалением максимально возможного их числа. Показано, что если число удаленных лимфоузлов не превышает 20, то частота метастазирования составляет 10,5%, в то время как при удалении 50 лимфоузлов частота метастатического поражения достигает 27%. В настоящее время лимфаденэктомия считается удовлетворительной, когда минимально удаляется 20 лимфатических узлов (в среднем 23—28).

Наиболее частыми осложнениями радикальной гистерэктомии являются урологические, среди которых главное — дисфункция мочевого пузыря, которая обусловлена хирургической травмой его системы иннервации во время параметриальной и паравагинальной диссекции [11—13]. Хроническая гипотония и атония встречаются примерно у 3—5% пациенток и в большинстве случаев купируются длительной катетеризацией мочевого пузыря [2]. Радикальная гистерэктомия может также осложниться стрессовым недержанием мочи, особенно при дополнительном применении лучевой терапии [14].

Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения радикальной гистерэктомии включают кровопотерю (в среднем 0,8 л), мочеточниково-влагалищные свищи (1—2%), пузырно-влагалищные свищи (около 1%), тромбоэмболию (1—2%), непроходимость (1—2%),

а также тромбозы глубоких вен, пневмонии, воспаление клетчатки в тазу, инфекции мочевыводящих путей и раневые инфекции (25—50%) [12]. Послеоперационный период также может осложниться формированием лимфокист и лимфедемой нижних конечностей, риск возникновения которых зависит от обширности тазовой лимфодиссекции [2, 15]. Редко отмечаются запоры и кишечная непроходимость. Риск осложнений увеличивается у пациенток, которым проводится до- или послеоперационное облучение.

EORTC-классификация. В 2007 г. Хирургический комитет (Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer — GCG of the EORTC) одобрил приведенную ниже классификацию гистерэктомий [16]. Авторы модифицировали предложенную в 1974 г. S. Piver и соавт. классификацию [17], детализировали некоторые хирургические аспекты и адаптировали ее к клинической практике, что позволило стандартизировать операцию в рамках клинических протоколов EORTC.

При простой гистерэктомии (1-й тип) мочеточники не выделяются, кардинальные связки пересекаются в непосредственной близости к матке, удаляется небольшой отрезок влагалищной манжетки. Данный тип применяется при РШМ *in situ*, Ia1 стадии без лимфососудистой инвазии (LVSI–).

Модифицированная радикальная гистерэктомия (2-й тип) предполагает выделение мочеточников до места их впадения в мочевой пузырь, удаление медиальной половины параметрия, резекцию 1—2 см влагалищной манжетки. Данный тип используется при РШМ Ia1 стадии с лимфососудистой инвазией (LVSI+), Ia2 и Ib1 стадий (при стромальной инвазии менее 1 см).

Радикальная гистерэктомия (3-й тип) предполагает удаление *en bloc* матки, верхней трети влагалища, парацервикальной и паравагинальной клетчатки. Маточные артерии лигируются от места их отхождения от внутренней подвздошной артерии, параметрии удаляются на всю ширину, максимально удаляются маточно-крестцовые связки. Этот тип применяется при РШМ Ib1—IIa1 стадии.

Расширенная радикальная гистерэктомия (4-й тип) отличается от 3-го типа резекцией 3/4 влагалища и паравагинальной клетчатки. Мочеточник полностью выделяется из периурет-

ральных тканей, может пересекаться верхняя пузырная артерия. Редко используется при РШМ IIa2 стадии.

Частичная экзентерация (5-й тип) предполагает, что вместе с маткой и параметриями удаляется терминальный отдел мочеточника и/или участок мочевого пузыря и/или толстой кишки (супралевавторно). Используется при центральных или изолированных рецидивах опухоли в малом тазу либо при неизлеченности опухоли вследствие лучевой либо химиолучевой терапии.

Гистерэктомия 2—5-го типов предполагает выполнение систематической тазовой лимфаденэктомии от половины длины общей подвздошной артерии вниз до бедренного кольца, включая пресакральные, наружные, внутренние и obturatorные лимфоузлы (минимум до уровня obturatorного нерва).

Удаление яичников и маточных труб не является существенной частью радикальной гистерэктомии. В репродуктивном возрасте рекомендуется сохранение придатков матки, после 50 лет — тотальная гистерэктомия с билатеральной аднексэктомией.

Q-M-классификация. В 2008 г. D. Querleu и С. Р. Morrow предложили новую классификацию радикальных гистерэктомий, где были учтены осложнения, особенно дисфункция мочевого пузыря, выделены нервосберегающие гистерэктомии [18]. В 2010 г. Q-M-классификация была включена в алгоритмы лечения РШМ, которые Образовательный комитет ESGO рекомендовал как методическое пособие для онкогинекологов [19].

Гистерэктомия типа А подобна простой гистерэктомии с минимальной резекцией парацервикса.

Гистерэктомия типа В — проксимальная резекция пузырно-маточных и маточно-крестцовых связок, мочеточник туннелируется и парацервикс резецируется на уровне мочеточникового туннеля: В1 — пересечение парацервикса до мочеточника; В2 — дополнительное удаление латеральных парацервикальных лимфоузлов (медиальнее obturatorного нерва).

Гистерэктомия типа С — резекция пузырно-маточных связок у стенки мочевого пузыря и маточно-крестцовых связок у стенки прямой кишки, полная мобилизация мочеточника, диссекция парацервикса на стыке со внутренними подвздошными сосудами: С1 — нервосбе-

регающая; C2 — без сохранения нервов вегетативной нервной системы.

Гистерэктомия типа D — латеральная расширенная резекция: D1 — параметрэктомия до стенки таза; D2 — D1+резекция гипогастральных сосудов и прилегающих к ним фасциальных или мышечных структур.

Таким образом, главной задачей предлагаемых классификаций является персонификация подхода к выбору типа операции в зависимости от стадии РШМ, чтобы не выполнять расширенную резекцию при микроинвазивном раке либо минимизировать объем операции при более распространенных формах, то есть тип избираемой радикальной гистерэктомии должен строго определяться в соответствии со стадией РШМ.

Новые направления хирургического лечения раннего РШМ

1. *Нервосберегающая радикальная гистерэктомия.* Причиной разработки данной операции явилась высокая частота послеоперационных дисфункций мочевого пузыря (гипоконтрактильный мочевой пузырь (атония) либо недержание мочи), нарушений моторной функции дистальных отделов толстой кишки, а также сексуальных расстройств, возникающих после радикальной гистерэктомии. Появление указанных осложнений связано с хирургической травматизацией тазовых вегетативных нервов (рис. 1). Данную операцию разработал японский хирург Т. Kobayashi, который в 1961 г. впервые продемонстрировал, что кардинальная связка состоит из сосудистой и нервной частей и сохранение нервных волокон приводит к профилактике послеоперационных нарушений функции мочевого пузыря [21]. В 1971 г. Т. Kobayashi опубликовал методику нервосберегающей гистерэктомии с сохранением гипогастральных нервов, тазовых внутренностных нервов, тазового сплетения и его пузырных ветвей (на японском языке). В дальнейшем японские хирурги модифицировали и усовершенствовали ее за счет глубокого изуче-

ния нейроанатомии вегетативных нервных сплетений малого таза, а также детально описали технику нервосберегающей гистерэктомии, получившей название Токийского метода [22—24]. В последние десятилетия благодаря дальнейшей популяризации и освоению техники данная операция используется также в странах Европы [24—28].

2. В последнее время разрабатывается концепция *идентификации сторожевых лимфатических узлов* у пациенток с ранним РШМ. Главной идеей данной концепции явилось стремление ограничить объем тазовых лимфаденэктомий у пациенток с ранним РШМ с низким риском и таким образом снизить количество послеоперационных осложнений, в частности хронической лимфовенозной недостаточности и лимфедем нижних конечностей [29—31]. В соответствии с гипотезой лимфатического картирования, в случае отсутствия метастатического поражения сторожевых лимфоузлов ожидается отсутствие метастазов и в несторожевых лимфатических узлах. Результаты опубликованного в 2013 г. многоцентрового проспективного исследования SENTICOL продемонстрировали, что методика лимфатического картирования улучшает стадирование РШМ, поскольку среди 28 пациенток с метастазами в лимфоузлах у 17 выявлены микрометастазы и изолированные опухолевые клетки, а также в 17% случаев при метастатическом поражении лимфоузлов обнаружены атипичные пути лимфатического дренирования [32]. На основании результатов другого

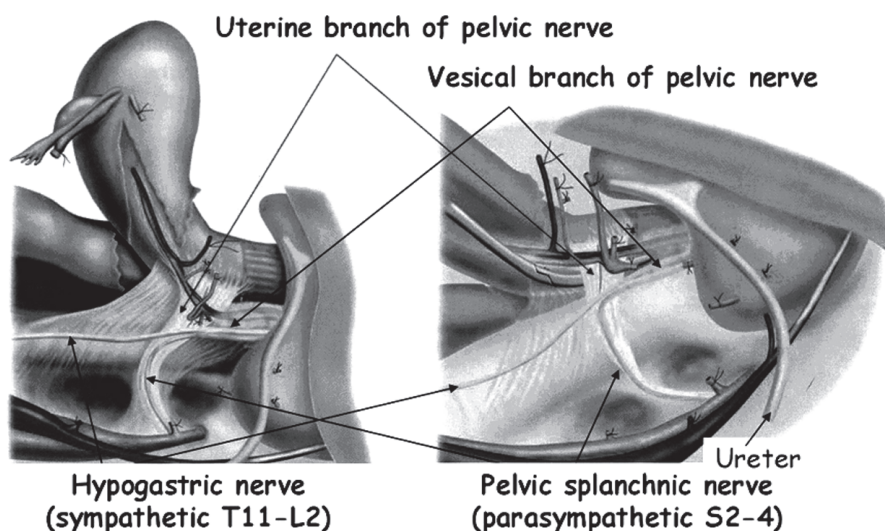


Рис. 1. Схема вегетативной нервной системы таза [20]

крупного многоцентрового ретроспективного исследования с участием 645 пациенток D. Cibula и соавт. рекомендуют методику лимфатического картирования включить в стандартную практику хирургического лечения пациенток с ранним РШМ, поскольку данная техника с высокой частотой идентифицирует сторожевые лимфатические узлы при низком уровне ложноотрицательных результатов [33]. Кроме того, определение сторожевого лимфатического узла является более чувствительным методом, чем тазовая лимфаденэктомия.

3. *Операции с сохранением репродуктивной функции у пациенток с ранним РШМ.* В органосохраняющем лечении начальных форм РШМ активно используют такие операции, как конизация и ампутация шейки матки (рис. 2) [34—36]. Обоснованием возможности их применения является низкий метастатический потенциал опухоли. Однако показания к их выполнению ограничены РШМ Ia1 стадии без признаков лимфоваскулярной инвазии.

С увеличением глубины инвазии происходит вовлечение в процесс лимфоваскулярного пространства и возрастает риск метастазирования в тазовые лимфатические узлы, что диктует необходимость выполнения тазовой лимфаденэктомии. Таким образом, высокие показатели выживаемости при РШМ Ia2—Ib1 стадий (93—95%) после радикального хирургического лечения, а также интактность удаленного тела матки создали предпосылки для разработки новой операции у женщин репродуктивного возраста по удалению шейки матки, тазовых лимфатических узлов с сохранением матки и придатков.

В 1987 г. D. Dargent предложил новый органосохраняющий метод хирургического лечения —

радикальную вагинальную трахелэктомию. В 1994 г. автор опубликовал отдаленные результаты, подтверждавшие онкологическую эффективность операции, а также данные об успешном наступлении беременности и родов [38]. Отличиями предложенной операции были сохранение тела матки и придатков, а также выполнение лапароскопической тазовой лимфаденэктомии (рис. 3). Несмотря на то что радикальная влагалищная трахелэктомия была разработана более 20 лет назад, основным препятствием к ее широкому применению явилась техническая сложность операции, требующая специальной подготовки как в области лапароскопической, так и влагалищной хирургии [40]. В 1997 г. группа авторов предложила методику радикальной абдоминальной трахелэктомии [41]. Объем данной операции сопоставим с радикальной гистерэктомией и включает тазовую лимфаденэктомию, удаление шейки матки с параметриями, при этом сохраняются подвешивающие и собственные связки яичников и формируется анастомоз между нижним сегментом матки и влагалищем. Авторы утверждают, что данное оперативное вмешательство является более простым, чем радикальная влагалищная трахелэктомия, предложенная D. Dargent. Онкогинекологу, владеющему радикальной гистерэктомией, не требуется дополнительное обучение, а также аппаратное оснащение, поэтому радикальная абдоминальная трахелэктомия может быть использована в центрах, где нет опыта влагалищной и лапароскопической хирургии [42—44].

Показания для радикальной трахелэктомии окончательно не установлены. К общепринятым в настоящее время относят желание со-

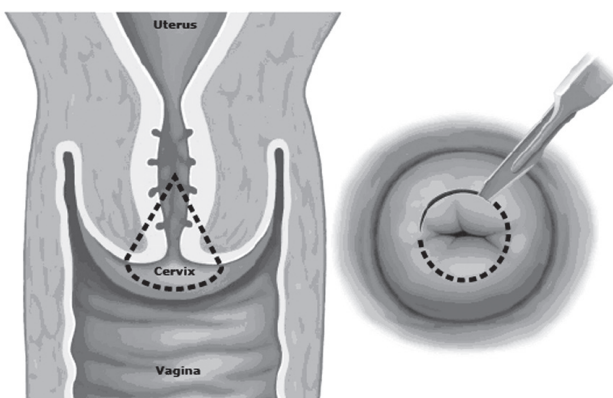


Рис. 2. Схематическое изображение объема удаляемых тканей во время конизации шейки матки [37]

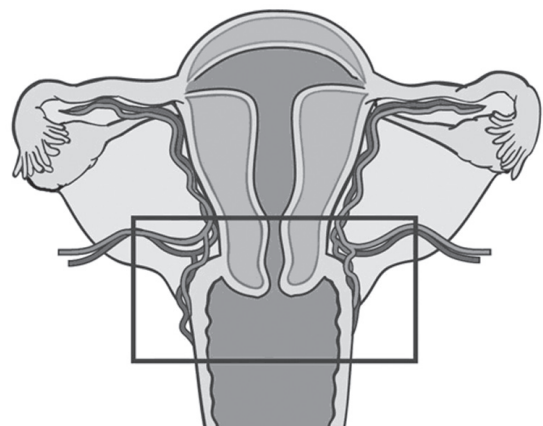


Рис. 3. Схематическое изображение объема удаляемых тканей во время трахелэктомии [39]

хранить фертильность; отсутствие признаков бесплодия; стадия Ia1 с инвазией в васкулярное пространство и стадии 1a2—1b1; размер опухоли, не превышающий 2 см; преимущественно плоскоклеточная форма опухоли (исключая патоморфологические типы высокого риска); интактность верхней трети цервикального канала; отсутствие признаков метастатического поражения региональных лимфатических узлов; глубина стромальной инвазии не более 10 мм [34, 45, 46]. Вместе с тем показания к трахелэктомии в последнее время активно дискутируются и пересматриваются, появляются сообщения о применении трахелэктомии у пациенток с аденокарциномой, рабдомисаркомой шейки матки, стадиями Ib2—IIa1, во время беременности, а также у рожавших женщин, желающих сохранить фертильность. Эксперты в данной области сходятся во мнении, что показания для радикальной влагалищной трахелэктомии и радикальной абдоминальной трахелэктомии необходимо разделить, поскольку объем параметриальной резекции при радикальной влагалищной трахелэктомии ограничен доступом и не может быть сопоставим с объемом радикальной абдоминальной трахелэктомии [47].

Поскольку качество жизни становится все более важным аспектом противоопухолевой терапии, молодым пациенткам с ранним РШМ, у которых велика вероятность продолжения лечения (лучевая или химиолучевая терапия), целесообразно во время радикальной абдоминальной гистерэктомии выполнять транспозицию яичников в боковые латеральные каналы брюшной полости.

У пациенток молодого возраста с РШМ в период ожидания химиолучевого лечения также проводят латеральную транспозицию яичников, используя лапаротомический либо лапароскопический подход [2]. Появились сообщения о применении роботассистированных технологий, которые при минимальном инвазивном доступе позволяют затем в краткие сроки после операции приступить к лучевой терапии [48].

В систематическом обзоре литературы, включавшем 915 исследований по транспозиции яичников до начала лучевой терапии, Е. J. Ноекман и соавт. отмечают, что эффективность транспозиции яичников с последующей лучевой терапией в сроке наблюдения 7—108 мес составляет 16,7—100%, частота осложнений — 0—28,6% (на примере 894 па-

циенток) [49]. Вероятность развития ятрогенного климактерического синдрома увеличивается, если доза рассеянного ионизирующего излучения на транспозированные яичники составляет более 2—3 Гр [50].

У женщин, которым выполнена латеральная транспозиция яичников, риск развития их недостаточности без проведения адъювантной лучевой терапии составляет примерно 3% [51]. Около 5% приходится на риск развития симптомных кист яичников, частота возникновения которых уменьшается при использовании послеоперационной лучевой терапии [2].

Концепция хирургического лечения РШМ в последнее время претерпела значительные изменения от использования традиционной гистерэктомии у пациенток с ранним РШМ к адаптации операции к конкретной клинической стадии (подстадии) заболевания, а также к широкому применению органосохраняющих методик у женщин репродуктивного возраста и реализации в клинической практике новых направлений хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wertheim E. // *Am. J. Obstet. Dis. Women Child.*— 1912.— Vol. 66.— P. 169—232.
2. Monk B. J., Tewari K. S. *Клинич. онкогинекология / Под ред. Ф. Дж. Дусаи, У. Т. Крисмана; пер с англ. / Под ред. Е. Г. Новиковой.*— М., 2011.— Т. 1.— С. 143—228.
3. Meigs J. V. // *Surg. Gynecol. Obstet.*— 1944.— Vol. 78.— P. 195—198.
4. Okabayashi H. // *Surg. Gynecol. Obstet.*— 1921.— Vol. 33.— P. 335—341.
5. Ramirez P. T., Soliman P. T., Schmeler K. M., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2008.— Vol. 110.— P. 21—24.
6. Obermair A., Gebski V., Frumovitz M., et al. // *J. Minim. Invasive Gynecol.*— 2008.— Vol. 15.— P. 584.
7. Cantrell L. A., Mendivil A., Gehrig P. A., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2010.— Vol. 117.— P. 260—265.
8. Naik R., Jackson K. S., Lopes A., et al. // *BJOG.*— 2010.— Vol. 117.— P. 746.
9. Kruijdenberg C. B., van den Einden L. C., Hendriks J. C., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2011.— Vol. 120.— P. 334.
10. Geetha P., Nair M. K. // *J. Minim. Access. Surg.*— 2012.— Vol. 8.— P. 67—73.
11. Zullo M. A., Mancini N., Angioli R., et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*— 2003.— Vol. 48.— P. 287.
12. Chuang F.-C., Kuol H.-Ch. // *Incont. Pelvic Floor Dysfunct.*— 2007.— Vol. 1.— P. 77—80.
13. Brooks R. A., Wright J. D., Powell M. A., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2009.— Vol. 114.— P. 75.
14. Ralph G., Tamussino K., Lichtenegger W. // *Arch. Gynecol. Obstet.*— 1990.— Vol. 248.— P. 61.
15. Manchana T., Sirisabya N., Lertkachonsuk R., et al. // *J. Med. Assoc. Thai.*— 2009.— Vol. 92.— P. 451—456.

16. Mota F., Vergote I., Trimbos J. B., et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.*— 2008.— Vol. 18.— P. 1128—1136.
17. Piver M. S., Rutledge F., Smith J. P. // *Obstet. Gynecol.*— 1977.— Vol. 44.— P. 265—272.
18. Querleu D., Morrow C. P. // *Lancet Oncol.*— 2008.— Vol. 9.— P. 297—303.
19. [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.esgo.org/Education/Pages/Algorithms.aspx>.
20. Kim J. H. // *Asian Society of Gynecologic Oncology // 1-st International Workshop on Gynecologic Oncology*, 2009.
21. Kobayashi T. *Abdominal Radical Hysterectomy with Pelvic Lymphadenectomy for Cancer of the Cervix.*— Tokyo, 1961.
22. Yabuki Y., Asamoto A., Hoshiba T., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 1996.— Vol. 62.— P. 370—378.
23. Sakuragi N., Todo I., Kudo M., et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.*— 2005.— Vol. 15.— P. 389—397.
24. Fujii S., Tanamura K., Matsumura M., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2007.— Vol. 104.— P. 186—191.
25. Dekroon C. D., Gaarenstroom K. N., van Poelgeest M. I., et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.*— 2010.— Vol. 20.— P. 39—41.
26. Trimbos J. B., Maas C. P., Deruiter M. C., et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.*— 2001.— Vol. 11.— P. 180—186.
27. Raspagliesi F., Ditto A., Fontanelli R., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2004.— Vol. 93.— P. 307—314.
28. Rob L., Halaska M., Robova H. // *Lancet Oncol.*— 2010.— Vol. 11.— P. 292—301.
29. Frumovitz M., Ramirez P. T., Levenback C. F. // *Gynecol. Oncol.*— 2008.— Vol. 110.— P. 17—20.
30. Robison K., Holman L. L., Moore R. G. // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*— 2011.— Vol. 23.— P. 8.
31. Cormier B., Diaz J. P., Shih K., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2011.— Vol. 122.— P. 275.
32. Bats A. S., Mathevet P., Buenerd A., et al. // *Ann. Surg. Oncol.*— 2013.— Vol. 20.— P. 413—422.
33. Cibula D., Abu-Rustum N. R., Dusek L., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2012.— Vol. 127.— P. 462—466.
34. Rob L., Skapa P., Robova H. // *Lancet Oncol.*— 2011.— Vol. 12.— P. 192—200.
35. Антипов В. А., Новикова Е. Г., Балахонцева О. С. // *Вестн. РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.*— 2009.— Т. 20, № 2.— С. 58—59.
36. Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., et al. // *Lancet.*— 2006.— Vol. 367.— P. 489—498.
37. Nyirjesy I. *Conization of Cervix.* *Medscape Reference. (Drugs, Diseases and Procedures, 2012).*
38. Dargent D., Burn J. L., Roy M., Remi I. // *Gynecol. Oncol.*— 1994.— Vol. 52.— P. 105.
39. Aby-Rustum N. R. // *Textbook of Gynaecological Oncology.*— Gunes Publishing, 2012.
40. Chuang L. T., Lerner D. L., Liu C. S., et al. // *J. Minim. Invasive Gynecol.*— 2008.— Vol. 15.— P. 767—770.
41. Smith J. R., Boyle D. C., Corless D. J., et al. // *Br. J. Obstet. Gynecol.*— 1997.— Vol. 104.— P. 1196—1200.
42. Ungar L., Smith J. R., Palfalvi L., et al. // *Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 108.— P. 811—814.
43. Cibula D., Slama J., Fischerova D. // *Gynecol. Oncol.*— 2008.— Vol. 111.— P. 111—115.
44. Olawaiye A., Del Carmen M., Tambouret R., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2009.— Vol. 112.— P. 506—510.
45. Abu-Rustum N. R., Sonoda Y. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*— 2010.— Vol. 8.— P. 1435—1438.
46. Leblanc E., Narducci F., Ferron G., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2009.— Vol. 114.— P. 32—36.
47. Schneider A., Erdemoglu E., Chiantera V., et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.*— 2012.— Vol. 22.— P. 659—666.
48. Gupta S., Nandom P., Batra P. // *Abstr. of Int. Congr. on Oncological Perspectives of Fertility Preservation.*— Berlin, 2013.— Abstract A-3.
49. Hoekman E. J., Broeders E. A., Hilders C. J. // *Ibid.*— Abstract A-4.
50. Gross E., Champetier C., Pointreau Y., et al. // *Cancer Radiother.*— 2010.— Vol. 14.— P. 373—375.
51. Feeney D. D., Moore D. H., Look K. Y. // *Gynecol. Oncol.*— 1995.— Vol. 56.— P. 3—7.

Поступила 28.02.14.

EARLY CERVICAL CANCER SURGICAL MANAGEMENT

O. P. Matylevich, S. A. Mavrichev

The literature review concerning the surgical treatment of patients with early cervical cancer is presented. Historical aspects, modern classifications of radical hysterectomy and new directions of surgical treatment of early cervical cancer patients are described.

Key words: early cervical cancer, surgical treatment.

Адрес для корреспонденции:

Матылевич Ольга Павловна.
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова.
223040, Минский р-н, а/г Лесной; сл. тел (8-017) 265-38-80.



Медицина во многом консервативна. И это оправданно: новые методы диагностики и лечения перед использованием в широкой практике проходят длительные испытания. Со временем к ним привыкают, их не подвергают сомнению и длительное время не оспаривают. Так возникают догмы и постулаты. Отказаться от них непросто. И это является особенностью не только медицины — новое всегда непривычно. Испанский философ Б. Грасиан (1601—1658) писал: «Желание плыть против течения столь же чуждо здравому смыслу, сколь и опасно. Несогласие воспринимается как оскорбление, ибо отвергает мнение других; число недовольных множится, одни будут хвалить то, что ты осуждаешь, другие — стоять за тех, кто хвалит. Истина — удел немногих, заблуждение же обычно и повсеместно».

Ниже публикуется статья Д. Л. Пиневица, О. Г. Суконко, С. Л. Полякова, В. М. Смирнова, А. А. Минича «Принципы “хирургии ускоренного выздоровления”», в которой излагаются основные положения концепции fast-track хирургии. Редколлегия предложила известным специалистам — хирургам, анестезиологам-реаниматологам — высказать свое мнение о концепции, направленной на обеспечение быстреешего выздоровления пациентов после операций и отвергающей ряд устоявшихся представлений в хирургии.

Д. Л. ПИНЕВИЧ, О. Г. СУКОНКО, С. Л. ПОЛЯКОВ,
В. М. СМИРНОВ, А. А. МИНИЧ

ПРИНЦИПЫ «ХИРУРГИИ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ»

РНПЦ онкологии и медицинской
радиологии им. Н. Н. Александрова
Минздрава Республики Беларусь

В последнее время наблюдается существенное изменение тактики ведения пациентов в периоперационный период, связанное с появлением концепции fast-track хирургии. Описаны основные элементы программы fast-track, а также приведены данные литературы, подтверждающие обоснованность и эффективность применения данного подхода как с позиций патофизиологии, так и доказательной медицины.

Ключевые слова: хирургия, доказательная медицина, периоперационный период, fast-track, ERAS, ускоренное выздоровление.

...наиболее сложной задачей в улучшении качества хирургической помощи являются не новые открытия, а внедрение уже имеющихся данных в практику...

D. Urbach, N. Baxter

В последние годы отмечается существенное изменение тактики ведения пациентов в периоперационный период, связанное с новыми подходами к обезболиванию, внедрением методов, снижающих стрессовый ответ организма, и использованием минимально инвазивных хирургических вмешательств. В настоящее время многие плановые операции, включая артро-

скопию, холецистэктомия, пластику грыж в странах Западной Европы выполняются в амбулаторных условиях. Показано, что внедрение новых подходов при более сложных плановых хирургических вмешательствах снижает количество послеоперационных осложнений, укорачивает время нахождения в стационаре и ускоряет процесс восстановления пациентов.

Это привело к появлению концепции fast-track хирургии, автором которой считается датский анестезиолог Н. Kehlet. В 90-х годах XX века на основании изучения патофизиологических механизмов он предложил использовать многокомпонентную систему мер, направленных на снижение стрессовой реакции организма на хирургическую травму, что может привести к улучшению результатов хирургического лечения [1]. Многие из этих мер давно известны и исследованы. Однако внедрение данных доказательной медицины в реальную практику занимает долгие годы, что связано с наличием устоявшихся принципов лечения пациентов, недостаточной информированностью врачей, руководителей клиник и хирургических подразделений, а также трудностями при внедрении новых подходов.

Целью данной статьи является ознакомление врачей и в первую очередь хирургов с современными данными, убедительно доказывающими необходимость изменения устоявшихся хирургических принципов и догм для улучшения результатов лечения хирургических пациентов.

ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

Программа fast-track представляет собой комплекс мероприятий, проводимых в пред-, интра- и послеоперационный период, направленных на сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре, снижение частоты развития послеоперационных осложнений и ускорение восстановления нормальной активности пациентов. Система ускоренного выздоровления была разработана в 90-х годах XX века Н. Kehlet [1], который систематизировал основные патофизиологические механизмы развития послеоперационных осложнений и описал методы их профилактики. Н. Kehlet обосновал необходимость мультимодального подхода для комплексного воздействия на различные звенья патофизиологического механизма, включающего мероприятия, проводимые на различных этапах периоперационного периода. Такой подход включает предоперационное информирование пациентов, использование минимально инвазивных вмешательств, эпидуральной или регионарной анестезии, обеспечение нормотермии, отказ от использования дренажей, адекватную коррекцию болевого синдрома для максимально быстрой активизации пациентов, раннее энтеральное питание. При этом автор отмечает, что для выполнения всех пунктов программы необходимо тесное взаимодействие мультидисциплинарной команды специалистов, включающей медицинских сестер, хирургов, анестезиологов и реабилитологов.

Отдельные элементы, описанные Н. Kehlet, начали применяться в клинической практике с начала 90-х годов XX века, а программа в целом получила название «fast-track recovery» [2]. Первые публикации на эту тему касались использования программы fast-track при аортокоронарном шунтировании [2], мастэктомии [3], протезировании тазобедренного сустава [4] и колоректальной хирургии [5]. Было показано, что применение структурированного подхода к ведению пациентов позволяет сократить время нахождения в стационаре и снизить связанные с этим расходы [3, 4]. Однако в этих исследованиях использовались только отдельные элементы программы fast-track, основной целью было ускорение выписки пациентов. В последнее время наряду с термином «fast-track» широко применяется термин «Enhanced Recovery After Surgery» (ERAS) — ускоренное выздоров-

ление после операции, подчеркивающий направленность комплекса мер в первую очередь на обеспечение быстрого выздоровления, а не только на снижение срока пребывания пациента в стационаре.

Периоперационный период можно разделить на пред-, интра- и послеоперационный этапы. Программа ERAS подразумевает применение целого комплекса мер на каждом из этих этапов.

Предоперационный период:

- информирование и обучение пациента;
- отказ от подготовки кишечника;
- отказ от голодания;
- использование пищевых углеводных смесей;
- профилактика тромбоэмболических осложнений.

Интраоперационный период:

- антибиотикопрофилактика;
- регионарная (эпидуральная) анальгезия;
- использование анестетиков короткого действия;
- ограничение периоперационной инфузионной терапии;
- отказ от рутинной назогастральной интубации;
- нормотермия;
- отказ от использования дренажей;
- минимально-инвазивные операции.

Послеоперационный период:

- эффективное обезболивание;
- неопиоидные пероральные анальгетики;
- профилактика тошноты и рвоты;
- ранняя мобилизация;
- раннее энтеральное питание.

ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Информирование и обучение пациента.

Предоперационное консультирование проводится для выяснения ожиданий пациентов, касающихся самой операции и анестезии. Доказано, что это уменьшает беспокойство и страх пациента перед операцией и ускоряет процесс выздоровления и выписки [6, 7]. В ходе консультации пациент должен получить детальное объяснение всех этапов периоперационного периода. Пациента следует проинформировать о самой операции, а также разъяснить необходимость его активного участия в процессе восстановления, включающем дыхательную гимнастику, раннее питание и активизацию. Также важно обсудить с пациентом планируемое время нахождения в стационаре. В качестве дополнительных источников информации можно ис-

пользовать буклеты, брошюры, видеоматериалы [8]. Предпочтительным является проведение консультации пациента с хирургом и анестезиологом на догоспитальном этапе [9].

Отказ от подготовки кишечника. В течение многих лет общепринятым подходом являлась подготовка кишечника перед операцией [10]. Это было связано с гипотезой, что очистка кишечника снижает бактериальную обсемененность при операциях, сопровождающихся вскрытием просвета кишечника. Предполагалось, что это приведет к снижению частоты послеоперационных осложнений (абсцесс, перитонит, несостоятельность кишечного анастомоза, раневая инфекция). Хотя эта гипотеза не была подтверждена в клинических исследованиях, на протяжении многих десятилетий практика очистки кишечника была устойчивым правилом. Традиционные методы механической подготовки кишечника (МПК) включали голодание, употребление большого количества жидкости, применение слабительных (бисакодил, препараты сенны, магния сульфат, натрия сульфат), а также антеградную очистку препаратами на основе полиэтиленгликоля, принимаемыми перорально [10].

Недостатками механической подготовки являются неудобство и дискомфорт для пациентов, связанный с необходимостью пить большое количество жидкости, возникновение тошноты и рвоты у части пациентов, более длительный парез кишечника в послеоперационный период [11]. Механическая очистка кишечника может приводить к дегидратации и электролитным нарушениям, а также вызывает воспалительные изменения стенки кишечника и нарушение заживления кишки [12]. Впервые необходимость подготовки кишечника была подвергнута сомнению еще в 1972 г. Проведенные многочисленные рандомизированные исследования [13, 14], а также несколько мета-анализов [15, 16] не показали преимущества механической очистки кишечника при плановых операциях в колоректальной хирургии в отношении снижения частоты послеоперационных осложнений. Так, по результатам мета-анализа, проведенного в 2012 г. с включением 13 рандомизированных исследований (5373 пациента), механическая подготовка кишечника не снижала частоту послеоперационных осложнений, в том числе несостоятельности анастомоза (отношение шансов (ОШ) 1,08; 95% доверитель-

ный интервал (ДИ) (0,82—1,43); $P=0,56$), общую частоту раневой инфекции (ОШ 1,26; 95% ДИ (0,94—1,68); $P=0,12$), частоту экстраабдоминальных септических осложнений (ОШ 0,98; 95% ДИ (0,81—1,18); $P=0,81$), повторных операций (ОШ 1,11; 95% ДИ (0,86—1,45); $P=0,42$) и смерти (ОШ 0,97; 95% ДИ (0,63—1,48); $P=0,88$) [16]. Более того, в отдельных рандомизированных исследованиях частота развития раневой инфекции в группе механической подготовки кишечника была выше (22% против 8%; $P=0,028$) [17].

Также показано отсутствие влияния механической подготовки на снижение частоты возникновения осложнений после цистэктомии с использованием для отведения мочи сегментов тонкого кишечника [18, 19]. Наиболее значимым является исследование американских авторов, которые сравнили результаты лечения пациентов, перенесших илеоцистопластику в период, когда применялась рутинная МПК (1-я группа) и после внедрения тактики отказа от предоперационной подготовки кишечника (2-я группа). Полученные результаты не установили различия в частоте развития осложнений III степени и выше по классификации Clavien (расхождение краев апоневроза, абсцесс брюшной полости, кишечная непроходимость, несостоятельность кишечного анастомоза и кишечного резервуара) между двумя группами (6,7% в 1-й группе против 14,7% во 2-й группе; $P=0,08$) [18].

Учитывая имеющиеся данные с высокой степенью доказательности, *любой вид МПК* при большинстве плановых операций в абдоминальной хирургии на сегодняшний день *не рекомендуется*.

Отказ от голодания. Традиционным подходом в течение длительного времени являлось голодание начиная с полуночи накануне операции. Основанием для этого служило теоретическое предположение о том, что отказ от приема пищи уменьшает риск аспирации желудочного содержимого [20]. Эта гипотеза впервые была подвергнута сомнению еще в 1986 г. [21]. Опубликованный в 2003 г. мета-анализ, включавший 22 рандомизированных исследования, показал, что голодание начиная с полуночи накануне операции не приводит к снижению количества желудочного содержимого, увеличению рН желудочного сока и не оказывает влияние на частоту осложнений по сравнению

с прекращением приема жидкости (чай, кофе, сок, вода) за 2 ч до анестезии [22]. Авторами рекомендовано широкое использование полученных данных в клинической практике, однако был отмечен повышенный риск регургитации у отдельных категорий пациентов (беременные, пожилые, пациенты с заболеваниями желудка и ожирением).

В настоящее время стандартной тактикой, рекомендованной Европейским обществом анестезиологов, считается прекращение приема твердой пищи за 6 ч, а жидкости за 2 ч до операции [23].

Использование пищевых углеводных смесей. Хирургическая травма приводит к возникновению катаболического ответа, связанного с выбросом большого количества гормонов стресса (глюкагон, кортизол и катехоламины) и медиаторов воспаления (цитокины), вследствие чего наблюдается снижение эффекта инсулина (инсулиновая резистентность), возникновение гипергликемии и развитие состояния, подобного таковому при диабете 2-го типа [24]. Это приводит к ускорению расхода гликогена и перестройке метаболизма в сторону преобладания катаболических процессов.

Показано, что парентеральное введение раствора глюкозы в течение ночи перед операцией в дозе 5 мг/кг/мин, снижает инсулиновую резистентность на 42% [25]. В дальнейшем для устранения недостатков, связанных с парентеральным введением глюкозы, были созданы растворы сложных углеводов для энтерального применения с низкой осмолярностью (285 мОсм/кг), обеспечивающей быструю эвакуацию раствора из желудка. По данным клинических исследований, пероральное применение изоосмолярных углеводных смесей приводит к снижению инсулиновой резистентности на 50% [26]. В рандомизированных исследованиях показано, что применение смеси углеводов снижает тревогу и дискомфорт у пациентов, связанные с голодом и жаждой, а также частоту возникновения тошноты и рвоты в пред- и послеоперационный период [27]. Это позволяет с высокой степенью доказательности рекомендовать использование питьевых углеводных смесей накануне операции [23].

Профилактика тромбозомболических осложнений. Профилактика тромбозомболических осложнений у пациентов, имеющих по-

вышенный риск тромбообразования, широко используется в хирургической практике и включает эластическую компрессию нижних конечностей и применение низкомолекулярных гепаринов [28]. Однако следует отметить, что зачастую длительность назначения антикоагулянтов ограничивается сроком пребывания пациента в стационаре, хотя существуют убедительные данные, свидетельствующие о необходимости длительной тромбопрофилактики. Так, в мета-анализе 4 рандомизированных исследований показано, что отмена антикоагулянтов при выписке связана с большей частотой развития тромбозомболических осложнений (14,3%) по сравнению с продолжением парентерального введения антикоагулянтов в течение 4 нед после операции (6,1%), ОШ 0,41, 95% ДИ (0,26—0,63), $P < 0,0005$ [29].

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Антибиотикопрофилактика. Основной целью антибиотикопрофилактики является профилактика развития послеоперационных раневых инфекций, для чего необходимо создание эффективных концентраций антибактериального препарата в крови и тканях перед началом операции.

В 2013 г. опубликованы обновленные рекомендации по антимикробной профилактике в хирургии, разработанные совместно Американским обществом фармацевтов системы здравоохранения (ASHP), Обществом инфекционных болезней Америки (IDSA), Обществом хирургических инфекций (SIS) и Обществом эпидемиологии здравоохранения Америки (SHEA) [30].

Введение первой дозы антибактериального препарата должно проводиться не ранее, чем за 60 мин до начала операции (при использовании антибиотиков цефалоспоринового ряда). При использовании фторхинолонов или ванкомицина для предотвращения антибиотикоассоциированных реакций инфузия должна начаться за 120 мин до операции.

Если длительность вмешательства превышает два периода полувыведения антибиотика и в случае массивной кровопотери, необходимо введение повторной дозы.

Выбор антибиотика зависит от вида операции и наиболее вероятного возбудителя. При «чистых» вмешательствах выбор антибиотика сводится к препаратам, активным против грамположительной кожной флоры (цефалоспорины

I поколения). «Условно чистые» и «грязные» вмешательства являются показанием к профилактике также грамотрицательных и анаэробных инфекций.

При выборе средства для периоперационной антибиотикопрофилактики необходимо учитывать возможную резистентность возбудителей, а также вероятность ее индукции используемым антибиотиком.

Роль анестезиолога в программе ERAS.

В рамках программы ERAS анестезиологическое пособие является одной из наиболее важных составляющих. В традиционных условиях роль анестезиолога ограничивается обеспечением анестезии в течение операции и наблюдением в палатах послеоперационного пробуждения или в отделении интенсивной терапии. Дальнейшее лечение пациента осуществляется врачами-хирургами в условиях хирургического отделения. В рамках программы ERAS анестезиолог занимает ведущее место в мультидисциплинарной команде специалистов и принимает активное участие на всех этапах периоперационного периода [31]. На предоперационном этапе роль анестезиолога заключается в оценке и соответствующей коррекции сопутствующей патологии для снижения периоперационного риска, интраоперационно — в применении современных методов анестезии и аналгезии, позволяющих достичь ранней мобилизации пациента, в использовании индивидуализированной целенаправленной инфузионной терапии, в послеоперационный период — адекватном обезболивании, профилактике тошноты и рвоты, что позволяет обеспечить раннее энтеральное питание пациентов [31]. Наиболее эффективным является применение стандартизованного анестезиологического протокола ведения пациентов с использованием методов регионарной анестезии [32]. Предпочтительным является участие одного и того же анестезиолога при предоперационном консультировании, во время операции и в послеоперационный период, а также участие анестезиологов в обходе в хирургических отделениях [31].

Регионарная анестезия. Регионарная анестезия имеет целый ряд физиологических преимуществ, таких как улучшение перфузии миокарда, снижение эндокринной стрессорной реакции, улучшение перфузии тканей, меньшее ингибирование диафрагмальной активности,

улучшение моторики кишечника, оптимальное обезбоживание, снижение инсулиновой резистентности [33]. Анализ имеющейся литературы показал, что центральная и периферическая нервная блокада оказывает положительный эффект и может приводить к улучшению результатов лечения.

Использование торакальной эпидуральной аналгезии в колоректальной хирургии рекомендуется как один из ключевых моментов программы ERAS [34]. Наиболее оптимальным считается установка эпидурального катетера на уровне Th_{VII-IX} для операций на толстой кишке и Th_{X-XI} — на прямой кишке с введением смеси низких доз местных анестетиков и опиоидных аналгетиков короткого действия. Для достижения максимального терапевтического эффекта рекомендуется продленная эпидуральная аналгезия в течение 2 сут после операции с постоянным введением анестетика с помощью инфузионных насосов [33].

В торакальной хирургии применение эпидуральной аналгезии на уровне Th_{VII-IX} снижает частоту возникновения пневмонии на 50% и риск продленной вентиляции или повторной интубации. В исследовании В. М. Muehling и соавт. в группе пациентов, у которых эпидуральная аналгезия применялась как один из компонентов протокола fast-track при резекции легкого, наблюдалось снижение частоты развития легочных осложнений с 35 до 6,6% (P=0,009) [35].

Эффективность эпидуральной аналгезии в рамках протоколов fast-track доказана для многих других операций, включая кардиохирургические [36], протезирование суставов [37], хирургию пищевода [38] и нефрэктомия [39].

Кроме этого, с высокой степенью доказательности установлено преимущество эпидуральной аналгезии по сравнению с опиоидным обезбоживанием в послеоперационный период при открытых хирургических вмешательствах в отношении коррекции боли (продленная эпидуральная аналгезия лучше снижала боль через 6, 24 и 72 ч, чем контролируемая пациентом опиоидная аналгезия, средняя разница (СР) 1,74, 95% ДИ (1,30—2,19), 0,99, 95% ДИ (0,65—1,33), и 0,63, 95% ДИ (0,24—1,01) соответственно) [40], снижения частоты послеоперационной тошноты и рвоты [41], а также пневмонии (ОШ 0,54; 95% ДИ (0,43—0,68) независимо от уровня установки эпидурального катетера) [42].

Использование анестетиков короткого действия. В ходе анестезиологического пособия в рамках программы ERAS рекомендуется следовать следующим принципам: индукция с использованием пропофола и опиатов короткого действия, недеполяризующих мышечных релаксантов короткого действия, поддержание анестезии — применение ингаляционных анестетиков короткого действия (избегать закиси азота в связи с повышением риска тошноты и рвоты), а также использование опиоидных препаратов короткого действия (ремифентанил) [43].

Ограничение периперационной инфузионной терапии. В последнее время наблюдается пересмотр подходов к традиционным схемам инфузионной терапии в сторону ограничения объемов инфузии в периперационный период. Основанием для этого послужили исследования, показавшие, что избыток введения в организм солевых растворов у здоровых добровольцев вызывает депонирование жидкости в интерстиции, что нарушает тканевую перфузию и оксигенацию [44]. Рандомизированное мультицентровое исследование, проведенное В. Brandstrup и соавт. с участием 172 пациентов, показало, что ограничение объема инфузионной терапии в абдоминальной хирургии приводит к снижению общей частоты развития осложнений (33% против 51%, $P=0,013$), сердечно-сосудистых осложнений (7% против 2%, $P=0,007$) и нарушений заживления послеоперационной раны (16% против 31%, $P=0,04$) [45]. Ограничение объема жидкости в этом исследовании имело целью сохранить исходную массу тела пациента.

В другом исследовании в группе пациентов со «свободным режимом» интраоперационной инфузии кристаллоидов наблюдалась большая частота осложнений по сравнению с «ограниченной» инфузией [46].

В экспериментальном исследовании на крысах введение избытка кристаллоидных растворов приводило к нарушению заживления тонкокишечного анастомоза из-за отека стенки кишечника [47].

Наиболее распространенным методом, позволяющим количественно определить объем инфузии, является применение целевой инфузионной терапии на основании мониторинга сердечного выброса с помощью транспищеводной доплерэхокардиографии. В проведенном мета-анализе 5 рандомизированных исследо-

ваний (420 пациентов) показано снижение времени пребывания пациентов в стационаре, меньшая частота развития осложнений и необходимость применения инотропных препаратов в группе целевой инфузионной терапии, а также более быстрое восстановление функции кишечника [48]. В мета-анализе 9 рандомизированных исследований N. Rahbaric и соавт., определив понятие «стандартной» инфузии как количество, рекомендуемое в базовом руководстве по анестезиологии, показали, что «ограниченная» инфузия имеет преимущество в отношении частоты развития послеоперационных осложнений (ОШ 0,41; 95% ДИ (0,22—0,77), $P=0,005$) [49].

В настоящее время в литературе отсутствует единое понятие относительно «стандартного» и «рестриктивного» режимов инфузии [50], при этом основным принципом инфузионной терапии, по мнению экспертов, является избегание перегрузки организма жидкостью и сохранение нулевого водного баланса [51].

Отказ от рутинной назогастральной интубации. Назогастральная интубация в течение длительного времени считалась неотъемлемым элементом операций на органах брюшной полости. При этом основной целью декомпрессии желудка считалось снижение риска аспирации, ликвидация тошноты и рвоты, предотвращение несостоятельности анастомоза, сокращение пребывания пациента в стационаре. Впервые вопрос о ненужности назогастральной интубации возник еще в первой половине XX века, однако вплоть до 90-х годов практика рутинной установки зондов была широко распространена. В настоящее время опубликованы результаты большого количества исследований и нескольких мета-анализов, которые показали, что назогастральная интубация не только не оказывает положительный эффект, а, наоборот, приводит к увеличению частоты возникновения послеоперационных осложнений [52—55].

Мета-анализ 37 рандомизированных исследований, опубликованный в 2010 г., включал 5711 пациентов после различных операций, в том числе после колоректальных, гастродуоденальных, гинекологических, сосудистых и произведенных по поводу травм брюшной полости [53]. У пациентов, которым не проводилась рутинная интубация, было отмечено более быстрое восстановление моторики кишечника

($P < 0,00001$) и меньшая частота легочных осложнений ($P = 0,09$). В связи с гетерогенностью исследований не выявлены преимущества отказа от назогастральной интубации в отношении длительности пребывания в стационаре.

В 2013 г. опубликованы данные мета-анализа 8 рандомизированных исследований использования назогастральной интубации после гастрэктомии с участием 971 пациента [55]. Показано, что рутинная декомпрессия желудка не ускоряет восстановление функции ЖКТ, не снижает количество послеоперационных осложнений, приводит к удлинению периода до возобновления энтерального питания ($P = 0,006$), увеличивает длительность госпитализации ($P = 0,006$) и связана с большим дискомфортом пациентов.

Нормотермия. Предотвращение гипотермии является важным элементом периоперационной интенсивной терапии, оказывающим влияние как на непосредственные, так и на отдаленные результаты лечения. Доказано, что гипотермия со снижением температуры на 1—3 градуса наблюдается почти у половины пациентов во время хирургического вмешательства [56]. Основными механизмами, вызывающими гипотермию в ходе операции, являются блокирование адаптивных механизмов терморегуляции (дрожь), блокирование вазоконстрикции, теплотери через операционную рану, низкая температура окружающей среды и инфузия холодных растворов [56].

Гипотермия сама по себе имеет ряд неблагоприятных физиологических эффектов, а также опосредованно влияет на работу различных органов. В частности, снижение температуры оказывает негативное влияние на систему свертывания крови (увеличение вязкости крови, удлинение времени свертывания, тромбоцитопения), иммунную систему (иммуносупрессия, связанная с нарушением фагоцитоза, активация системы комплемента, продукция цитокинов и антител), сердечно-сосудистую систему (снижение сердечного выброса, вазодилатация, увеличение выброса катехоламинов) [57]. Эти механизмы в свою очередь приводят к увеличению риска возникновения кровотечения, необходимости в гемотрансфузии, повышению риска развития инфекции и ишемии миокарда, а также продолжительности времени пробуждения после операции и длительности госпитализации пациентов [56, 57].

Клиническое значение предотвращения гипотермии при выполнении различных операций в абдоминальной хирургии было показано в нескольких рандомизированных исследованиях и мета-анализах. Так, предотвращение гипотермии во время операций уменьшает частоту возникновения раневой инфекции [58, 59], сердечно-сосудистых осложнений [59, 60], кровотечения и необходимости в гемотрансфузии [59, 60, 61], а также время пробуждения после операции [62].

Учитывая данные многочисленных исследований, в настоящее время обязательным считается активное согревание пациентов при операциях длительностью более 60 мин [63]. Целью активного согревания является поддержание температуры тела выше 36°C , при этом необходим мониторинг температуры в ходе операции. Методы активного согревания включают согревание кожных покровов теплым воздухом и с помощью матрасов с теплой водой, увеличение температуры воздуха в операционной и использование теплых растворов для инфузии [63]. Положительное влияние на поддержание температуры оказывает также согревание пациентов до операции [64, 65].

Отказ от использования дренажей. Установка дренажей в абдоминальной хирургии являлась общепринятой практикой в течение длительного времени. Основной целью дренирования была эвакуация раневого отделяемого и ранняя диагностика несостоятельности швов различных анастомозов и кровотечения, что имело теоретическое обоснование. Хотя необходимость дренирования брюшной полости была поставлена под сомнение более 40 лет назад, использование дренажей является одной из самых устоявшихся догм в хирургии [66].

Изучению вопроса дренирования после плановых операций на органах брюшной полости посвящено множество рандомизированных исследований во всех областях хирургии, большинство из которых не показали преимущества установки дренажей. Проведенные в дальнейшем более 10 мета-анализов подтвердили несостоятельность теоретических предпосылок в отношении профилактической роли дренирования при многих видах операций.

Имеющиеся на сегодняшний день данные с высокой степенью доказательности свидетельствуют, что отказ от дренирования не влияет на частоту возникновения осложнений после резек-

ции толстой и прямой кишки [67], неосложненной резекции печени [68] и аппендэктомии [67].

Более того, дренирование приводит к неудобству для пациентов, может увеличивать частоту развития осложнений и время пребывания в стационаре. Так, было показано, что дренирование увеличивает частоту раневой инфекции — ОШ 0,61, 95% ДИ (0,43—0,87) и легочных осложнений — ОШ 0,59, 95% ДИ (0,42—0,84) после открытой холецистэктомии [69], а также увеличивает частоту возникновения раневой инфекции — ОШ 5,86, 95% ДИ (1,05—32,7) и время госпитализации после лапароскопической холецистэктомии — ОШ 2,45, 95% ДИ (0,00—0,57) [70].

После гастрэктомии, по данным двух мета-анализов, проведенных в 2011 г., установка дренажей приносит больше вреда, чем пользы [71, 72]. Показано, что профилактическое дренирование после гастрэктомии не влияет на смертность — относительный риск (ОР) 1,73, 95% ДИ (0,38—7,84), частоту развития послеоперационных осложнений: пневмонии — ОР 1,73, 95% ДИ (0,38—7,84); раневой инфекции — ОР 1,23, 95% ДИ (0,47—3,23); несостоятельности швов анастомоза — ОР 0,93, 95% ДИ (0,06—14,47); внутрибрюшных абсцессов — ОР 1,27, 95% ДИ (0,29—5,51), а приводит к развитию осложнений, связанных с самим дренажом, увеличивает длительность операции — СР 9,07 мин, 95% ДИ (2,56—15,57) и время нахождения пациента в стационаре после операции — СР 0,69 сут, 95% ДИ (0,18—1,21).

Обзор литературы по дренированию после панкреатодуоденальной резекции и дистальной резекции поджелудочной железы показал, что установка дренажей не уменьшает частоту образования свищей, общую частоту осложнений, длительность госпитализации или число повторных госпитализаций [73]. Учитывая имеющиеся данные, авторы рекомендуют использовать индивидуальный подход к дренированию с учетом факторов риска, раннее удаление дренажей и отказ от дренирования у пациентов с низким риском формирования свищей поджелудочной железы.

Кроме этого, концепция отказа от дренирования набирает все большую популярность и в других областях хирургии, в частности в урологии. По данным ряда исследований, безопасной тактикой считается отказ от рутинной установки дренажей после резекции почки

[74, 75], радикальной простатэктомии [76], в том числе с расширенной лимфодиссекцией [77] и радикальной цистэктомии с формированием кишечного мочевого резервуара [78].

К сожалению, учитывая устоявшуюся практику рутинного дренирования, изменение подходов, даже при наличии высокой степени доказательности, часто наталкивается на неприятие со стороны хирургов и зависит от руководителей хирургических отделений.

Минимально-инвазивные операции.

В настоящее время в хирургии наблюдается нарастающий сдвиг в сторону проведения минимально-инвазивных операций. Под этим термином в основном подразумеваются лапароскопические операции, широко применяющиеся практически во всех областях хирургии. С точки зрения патогенеза стрессорной реакции организма в ответ на хирургическое вмешательство, минимально-инвазивные операции имеют несомненное преимущество в связи с небольшим размером операционной раны и, вследствие этого, снижением катаболического ответа, воспалительной реакции и болевого синдрома [79, 80]. Кроме того, доказано преимущество лапароскопии в отношении восстановления функции легких и уменьшения гипоксии [81]. Снижение воспалительного ответа при лапароскопических вмешательствах, как было показано, является важным фактором раннего функционального выздоровления [82].

К настоящему моменту проведено большое количество исследований и мета-анализов, с высокой степенью доказательности демонстрирующих преимущества лапароскопии перед открытыми операциями. Доказаны преимущества лапароскопической хирургии в отношении послеоперационного болевого синдрома, сроков госпитализации и частоты развития осложнений при аппендэктомии [83], гастрэктомии [84, 85] и резекции толстой кишки [85].

Преимущества лапароскопических операций перед открытыми в рамках программы ERAS не столь очевидны [86]. Так, в исследовании лапароскопической и открытой резекции толстой кишки в рамках ERAS не было получено существенной разницы в смертности, частоте развития осложнений и числе повторных госпитализаций [87]. Это, по мнению Н. Kehlet, свидетельствует о том, что более важную роль в улучшении результатов хирургического лечения играет комплекс периоперационных мероприятий, направленных на ран-

нюю мобилизацию и восстановление пациента, чем сам по себе операционный доступ [88]. Тем не менее следует признать, что лапароскопические операции набирают все большую популярность, оправданы с точки зрения патофизиологии и играют существенную роль в программе ускоренного восстановления после хирургических вмешательств [87].

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Эффективное обезбоживание. Хорошо известно, что боль после «больших» хирургических операций имеет целый ряд неблагоприятных физиологических последствий. Несмотря на повышенное внимание к проблеме послеоперационной анальгезии, значительная часть хирургических пациентов во всем мире получает неадекватное обезбоживание [89].

Оптимальный метод обезбоживания должен обеспечивать хороший анальгетический эффект, возможность ранней мобилизации, быстрое восстановление функции кишечника и не вызывать осложнений. Поэтому в настоящее время оптимальным методом является комбинация регионарной или местной анестезии и мультимодального обезбоживания с целью снижения использования опиоидных анальгетиков и связанных с их применением побочных эффектов [90].

В связи с этим основная роль в обеспечении эффективного обезбоживания в рамках программы ERAS принадлежит анестезиологу, а не хирургу, как принято в обычной хирургической практике. Не требует объяснений тот факт, что универсального метода послеоперационной анальгезии не существует, поэтому способ обезбоживания должен подбираться индивидуально в зависимости от вида операции [91].

При системном назначении опиоидных анальгетиков с точки зрения анальгетического эффекта предпочтение следует отдавать контролируемой пациентом анальгезии, а не назначению «по требованию». Мета-анализ 55 рандомизированных исследований показал, что контролируемая пациентом анальгезия обеспечивает лучшее обезбоживание и удовлетворенность пациентов при отсутствии различий в частоте побочных реакций [92].

Однако при открытых операциях, выполняемых через срединный лапаротомический разрез, наиболее предпочтительным методом считается продленная торакальная сегментарная эпидуральная анальгезия. По сравнению с кон-

тролируемой пациентом внутривенной анальгезией опиоидными анальгетиками этот метод, как показали мета-анализы 9 рандомизированных исследований с включением 711 пациентов, обладает лучшим обезболивающим эффектом в течение 72 ч после операции [93].

По данным мета-анализа 100 рандомизированных исследований, при использовании эпидуральной анальгезии по сравнению с опиоидным обезбоживанием после различных абдоминальных и торакальных операций достигается более сильный анальгетический эффект, а также наблюдается меньшая частота возникновения тошноты и рвоты [94].

Доказано, что после трансабдоминальных операций на аорте эпидуральная анальгезия по сравнению с системным применением опиоидных анальгетиков лучше снижает боль вне зависимости от уровня установки эпидурального катетера и почти в 2 раза — длительность искусственной вентиляции легких, а также частоту развития осложнений (инфаркт миокарда, осложнения со стороны ЖКТ и почек) [95].

При эпидуральной анальгезии комбинация местного анестетика и наркотических анальгетиков оказывает более выраженный анальгетический эффект, чем использование только местного анестетика [41].

С целью предотвращения гипотензии, связанной с блокадой симпатической системы, рекомендуется применять методику сегментарной эпидуральной блокады с использованием небольших объемов анальгезирующего раствора. Оптимальная длительность перидуральной инфузии с помощью насоса или помпы составляет 48—72 ч [33, 96].

После удаления эпидурального катетера, учитывая отрицательное влияние наркотических анальгетиков на моторику кишечника, возникновение тошноты и рвоты, а также седативный эффект опиоидов, программа ERAS предполагает использование парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 [33, 96]. Показано, что комбинация парацетамола и блокаторов ЦОГ-2 для купирования болевого синдрома в послеоперационный период обладает более выраженным анальгетическим эффектом, чем каждый из препаратов в отдельности [97].

Профилактика тошноты и рвоты. Тошнота и рвота в послеоперационный период, как

показано во многих исследованиях, вызывают большее стрессорное воздействие на пациентов, чем болевой синдром [98]. Кроме усиления дискомфорта, тошнота и рвота могут усиливать болевой синдром и оказывают отрицательное влияние на раннюю мобилизацию и возобновление энтерального питания после операции.

Факторами риска возникновения послеоперационной тошноты и рвоты являются женский пол, статус некурильщика, анамнез (морская болезнь, укачивание, послеоперационная тошнота и рвота в анамнезе) и использование наркотических анальгетиков [99]. При наличии 2 факторов риска рекомендуется введение 4—8 мг дексаметазона при вводимом наркозе или антагонистов рецепторов серотонина (ондансетрон, трописетрон) в конце операции [100]. При наличии 3 факторов риска — проведение анестезии с использованием пропофола и ремифентанила, нельзя применять ингаляционные анестетики (закись азота), введение 4—8 мг дексаметазона в начале операции с добавлением антагонистов рецепторов серотонина или 0,625 мг дроперидола [100] или 25—50 мг метоклопрамида за 30—60 мин до окончания операции [101]. Для лечения тошноты и рвоты применяются антагонисты рецепторов серотонина. Таким образом, для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты следует использовать мультимодальную стратегию на всех этапах периоперационного периода [102].

Ранняя мобилизация. Известно, что длительное нахождение в постели увеличивает инсулиновую резистентность, потерю мышечной массы, частоту развития легочных осложнений и оксигенацию тканей [35, 103], а также число тромбоемболических осложнений. Наиболее важным фактором, позволяющим добиться ранней мобилизации пациента, является обеспечение адекватного обезболивания с применением эпидуральной анальгезии. Другие компоненты программы ERAS, такие как отсутствие дренажей, раннее удаление уретрального катетера, также способствуют ранней мобилизации. Большое значение имеет предоперационное информирование пациента о необходимости ранней мобилизации и выполнения пациентом пунктов заранее спланированного плана двигательной активности. Желательно нахождение пациента вне постели в течение 2 ч в день операции и не менее 6 ч в последующие сутки [34].

Раннее энтеральное питание. Традиционный подход к питанию пациентов после операций на кишечнике подразумевал голодание до восстановления моторики кишечника, показателем чего являлось начало отхождения газов.

Теоретической основой такой тактики являлась профилактика несостоятельности кишечного анастомоза и достижение его частичного заживления к моменту приема грубой пищи. Однако в экспериментальных исследованиях было доказано, что раннее энтеральное питание предотвращает атрофию слизистой оболочки, связанную с голоданием, увеличивает содержание коллагена и прочность межкишечного анастомоза, а также улучшает процесс заживления ран [104, 105]. С точки зрения физиологии доказано, что раннее энтеральное питание способствует поддержанию функциональной и структурной целостности кишечного эпителия, в первую очередь за счет улучшения трофики кишечника [106]. Энтеральное питание стимулирует сократительную способность кишечника и образование секреторного IgA, что способствует поддержанию оптимальной концентрации бактерий в проксимальных отделах кишечника и снижению адгезии бактерий к его слизистой оболочке [107]. Кроме того, энтеральное питание стимулирует кровоснабжение кишечника и обеспечивает противовоспалительный эффект, способствуя пролиферации антигенпрезентирующих клеток и секреции их в системный кровоток [107]. Отсутствие поступления пищи в кишечник имеет обратное действие — кишки перестают сокращаться, что приводит к размножению патогенных бактерий, их адгезии к стенке кишечника, активации макрофагов и развитию синдрома системного воспалительного ответа [108].

Проведенные клинические исследования подтвердили, что раннее питание имеет преимущество по сравнению с послеоперационным голодом, что выражается в снижении частоты развития инфекционных осложнений и несостоятельности анастомозов [109, 110], в том числе после «больших» операций на верхних отделах ЖКТ [111]. В отношении начала перорального приема пищи после панкреатодуоденальной резекции результаты исследований весьма противоречивы, и альтернативным способом обеспечения энтераль-

ного питания является питание через установленную в ходе операции еюностому [112].

Поскольку программа ERAS представляет мультимодальную стратегию, многие ее мероприятия взаимосвязаны (эпидуральная анальгезия, ограничение внутривенного введения жидкостей, ранняя мобилизация, профилактика тошноты и рвоты) и направлены на восстановление раннего энтерального питания. В рамках этой программы раннее энтеральное питание подразумевает прием жидкости пациентом через 3 ч после операции и переход на твердую пищу на следующие сутки после операции [96].

Выписка пациента из стационара. Одна из основных целей, на которые направлена программа ERAS, — снижение длительности пребывания пациента в стационаре после операции [34]. Этот критерий является одним из основных в оценке эффективности мероприятий, проводимых в рамках ERAS-протокола.

Следует отметить, что в основном излишняя длительность пребывания пациента в стационаре связана с исторически сложившимися представлениями о сроках нахождения пациентов в стационаре после определенных операций, которые не имеют под собой научно обоснованной базы [113]. Современный подход к послеоперационному ведению определяет готовность пациента к выписке при достижении адекватного функционального восстановления организма после операции [114].

Считается, что для выписки пациента из стационара должны быть соблюдены следующие условия:

- уровень боли, который купируется применением пероральных анальгетиков;
- возможность перорального приема твердой пищи, отсутствие необходимости внутривенного введения жидкости;
- возможность самостоятельного передвижения и самообслуживания;
- готовность пациента к выписке.

Однако на практике время функционального выздоровления, желания пациента выписаться и время реальной выписки не всегда совпадают, что в первую очередь зависит от организационных факторов и опыта использования программы ERAS в клинике. В рамках ERAS в колоректальной хирургии в 5 европейских центрах критерии выписки были достигнуты на 3-и сутки у 50% пациентов, однако реально были выписаны только 25%, а среднее

время выписки на 2 сут превышало срок функционального выздоровления [114].

Вопрос о сроке послеоперационного пребывания в стационаре и критериях выписки следует обсудить с пациентом на догоспитальном этапе. Это позволяет оптимизировать ожидания пациента, выяснить особенности бытовых условий, обеспечить возможность ухода на дому и подготовиться к выписке в определенные сроки.

Эффективность программы ERAS. Программа ERAS направлена на модификацию метаболического ответа при плановых операциях, ускорение выздоровления за счет снижения стрессорного ответа организма на операционную травму, что может привести к снижению частоты осложнений и уровня смертности, уменьшению срока госпитализации и расходов на лечение.

Концепция fast-track была впервые предложена и получила наибольшее распространение в колоректальной хирургии, что привело к публикации в 2009 г. первого консенсуса по применению программы ERAS в колоректальной хирургии [32].

В дальнейшем, эффективность программы ERAS при колоректальных операциях была подтверждена в ряде мета-анализов [115—118], последний из которых объединяет результаты 13 рандомизированных исследований и включает 1910 пациентов [118]. В мета-анализе показано, что применение ERAS-протокола по сравнению с традиционным ведением пациентов в периоперационный период приводит к статистически значимому снижению частоты осложнений ($P=0,0006$) и сокращению срока нахождения в стационаре ($P<0,003$) [118].

В настоящее время опубликовано множество исследований, свидетельствующих о высокой эффективности применения программы ERAS в различных областях хирургии — ортопедии, урологии, гинекологии и др. [119]. В 2013 г. опубликованы рекомендации рабочей группы ERAS отдельно для операций на толстой кишке, прямой кишке и для панкреатодуоденальной резекции [96, 120, 121].

Кроме этого, данные литературы убедительно доказывают экономическую обоснованность внедрения подхода fast-track при различных операциях [122—124]. Результаты внедрения ERAS при плановых операциях в колоректальной хирургии показали, что снижение количе-

ства внутривенных инфузий, частоты развития осложнений и длительности госпитализации позволило уменьшить стоимость лечения одного пациента примерно на 5700 долларов США по сравнению с группой пациентов, пролеченных до внедрения программы ERAS [125]. При этом в стоимость лечения пациентов в группе ERAS включена стоимость обучения, зарплата дополнительного медицинского персонала и расходы на дополнительные питательные смеси и медикаменты.

С точки зрения экономики здравоохранения, снижение частоты осложнений и длительности госпитализации при одинаковом количестве повторных госпитализаций приводит к значительно меньшей стоимости лечения при применении программы ERAS по сравнению со стандартным подходом, несмотря на дополнительные расходы и необходимость обучения персонала на этапе внедрения.

Внедрение программы ERAS. Несмотря на наличие большой доказательной базы, подтверждающей улучшение результатов лечения при применении принципов ERAS, проведенные в Европе и США опросы показали существенные различия между клиниками и врачами в понимании принципов ERAS и внедрении данных доказательной медицины в хирургическую практику [126—129].

Проблема распространения программы ERAS аналогична трудностям с внедрением клинических рекомендаций в повседневную практику во всех областях медицины [130, 131]. Это связано с плохой осведомленностью о результатах доказательной медицины, непринятием их или недостаточной уверенностью в возможности применения принципов fast-track в конкретной клинике. Другие внешние препятствия включают отсутствие времени, анализа результатов лечения, недостаток компетенции или поддержки со стороны медицинского персонала и т. д. [130].

Программа ERAS требует определенных организационных мер и мультидисциплинарного подхода. Поэтому для достижения успеха требуется активное участие целого ряда специалистов, хотя отдельное подразделение может начать использование некоторых компонентов ERAS [86]. Основные организационные моменты, необходимые для успешного применения программы fast-track, описаны Н. Kehlet и приведены ниже [86].

- Интерес к программе
- Сбор информации (литература/собственные данные)
- Создание команды специалистов
- Посещение клиники, где внедрены программа и обучение
- Заседания команды, разработка протокола и плана лечения
- Инициация программы для отдельной операции
- Оценка, оптимизация и обучение пациентов
- Операции с соответствующим периоперационным ведением
- Эффективное лечение боли
- Питание и физиотерапия/реабилитация
- Выписка с индивидуальным инструктированием (включая обезболивание)
- Наблюдение за пациентами
- Заседания команды и оценка программы
- Планирование включения в программу новых операций

Процесс инициирования и внедрения программы ERAS

Как правило, основную роль в инициировании и внедрении программы ERAS играет руководитель хирургического подразделения/ведущий хирург наряду с руководителем подразделения анестезиологии/ведущим анестезиологом [132, 133]. Мультидисциплинарный подход подразумевает создание команды специалистов, ответственных за соблюдение отдельных пунктов программы ERAS (хирург, анестезиолог, нутрициолог, реабилитолог, медицинские сестры).

Необходимым фактором является содействие со стороны администрации больницы, поскольку внедрение программы ERAS может потребовать модификацию хирургических отделений, затрат на приобретение недостающего оборудования и медикаментов, подразумевает обучение врачей и специализацию медицинских сестер, планирование, сбор данных и анализ результатов лечения и стоимости [86].

Однако основную роль в распространении знаний, обучении врачей и медицинских сестер современным подходам к периоперационному ведению пациентов и внедрении этих подходов играют пользующиеся авторитетом ведущие специалисты (opinion leaders) в области хирургии и анестезиологии [134].

В рамках одного обзора достаточно сложно охватить все вопросы, касающиеся доказательной медицины в хирургии, однако не вызывает сомнения необходимость широкого внедрения полученных данных в повседневную хирургическую практику, что позволит улучшить результаты лечения пациентов хирургического профиля и снизить расходы на здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kehlet H. // *Br. J. Anaesth.*— 1997.— Vol. 78.— P. 606—617.
2. Engelman R., Rousou J., Flack J., et al. // *Ann. Thorac. Surg.*— 1994.— Vol. 58.— P. 1742—1746.
3. Pedersen S., Douville L., Eberlein T. // *Ann. Surg.*— 1994.— Vol. 219.— P. 374—381.
4. Weingarten S., Riedinger M., Conner L., et al. // *Am. J. Med.*— 1994.— Vol. 97.— P. 208—213.
5. Bardram L., Funch-Jensen P., Jensen P., et al. // *Lancet.*— 1995.— Vol. 345.— P. 763—764.
6. Shuldham C. // *Int. J. Nurs. Stud.*— 1999.— Vol. 36.— P. 171—177.
7. Halaszynski T., Juda R., Silverman D. // *Crit. Care Med.*— 2004.— Vol. 32.— P. 76—86.
8. Stergiopoulou A., Birbas K., Katostasas T., et al. // *Methods Inf. Med.*— 2007.— Vol. 46.— P. 406—409.
9. Blay N., Donoghue J. // *Aust. J. Adv. Nurs.*— 2005.— Vol. 22, № 4.— P. 14—19.
10. Valantas M. R., Beck D. E., Di Palma J. A. // *Curr. Surg.*— 2004.— Vol. 61, № 3.— P. 320—324.
11. Jung B., Lannerstad O., Pahlman L., et al. // *BMC Surg.*— 2007.— Vol. 7.— P. 5.
12. Bucher P., Gervaz P., Egger J., et al. // *Dis. Colon Rectum.*— 2006.— Vol. 49.— P. 109—112.
13. Contant C., Hop W., Van't Sant H., et al. // *Lancet.*— 2007.— Vol. 370.— P. 2112—2117.
14. Jung B., Pahlman L., Nystrom P., et al. // *Br. J. Surg.*— 2007.— Vol. 94.— P. 689—695.
15. Guenaga K., Matos D., Wille-Jorgensen P. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— Iss. 7.— CD001544.
16. Cao F., Li J., Li F. // *Int. J. Colorectal Dis.*— 2012.— Vol. 27.— P. 803—810.
17. Bucher P., Gervaz P., Soravia C., et al. // *Br. J. Surg.*— 2005.— Vol. 92.— P. 409—414.
18. Large M., Kiriluk K., DeCastro G., et al. // *J. Urol.*— 2012.— Vol. 188, № 5.— P. 1801—1805.
19. Aslan G., Baltaci S., Akdogan B., et al. // *Urol. Oncol.*— 2013.— Vol. 31.— P. 664—670.
20. Ljungqvist O., Soreide E. // *Br. J. Surg.*— 2003.— Vol. 90.— P. 400—406.
21. Maltby J., Sutherland A., Sale J., Shaffer E. // *Anesth. Analg.*— 1986.— Vol. 65.— P. 1112—1116.
22. Brady M., Kinn S., Stuart P., Ness V. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2003.— Iss. 4.— CD005285.
23. Smith I., Kranke P., Murat I., et al. // *Eur. J. Anaesthesiol.*— 2011.— Vol. 28.— P. 556—569.
24. Nygren J., Thorell A., Ljungqvist O. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*— 2001.— Vol. 4.— P. 255—259.
25. Ljungqvist O., Thorell A., Gutniak M., et al. // *J. Am. Coll. Surg.*— 1994.— Vol. 178.— P. 329—336.
26. Svanfeldt M., Thorell A., Hausel J., et al. // *Br. J. Surg.*— 2007.— Vol. 94.— P. 1342—1350.
27. Ljungqvist O. // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*— 2009.— Vol. 23.— P. 401—409.
28. Hill J., Treasure T. // *Heart.*— 2010.— Vol. 96.— P. 879—882.
29. Rasmussen M., Jorgensen L., Wille-Jorgensen P. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2009.— Iss. 1.— CD004318.
30. Bratzler D., Dellinger E., Olsen K., et al. // *Am. J. Health-Syst. Pharm.*— 2013.— Vol. 70.— P. 195—283.
31. White P., Kehlet H., Neal J., et al. // *Anesth. Analg.*— 2007.— Vol. 104.— P. 1380—1396.
32. Levy B., Scott M., Fawcett W., Rockall T. // *Dis. Colon Rectum.*— 2009.— Vol. 52.— P. 1239—1243.
33. Carli F., Kehlet H., Baldini G., et al. // *Reg. Anesth. Pain. Med.*— 2011.— Vol. 36.— P. 63—72.
34. Lassen K., Soop M., Nygren J., et al. // *Arch. Surg.*— 2009.— Vol. 144.— P. 961—969.
35. Muehling B. M., Halter G. L., Schelzig H., et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*— 2008.— Vol. 34.— P. 174—180.
36. Ronald A., Abdul Aziz K., Day T., Scott M. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*— 2006.— Vol. 5.— P. 207—216.
37. Fischer H., Simanski C., Sharp C., et al. // *Anaesthesia.*— 2008.— Vol. 63.— P. 1105—1123.
38. Low D., Kunz S., Schembre D., et al. // *J. Gastrointest. Surg.*— 2007.— Vol. 11.— P. 1395—1402.
39. Firoozfard B., Christensen T., Kristensen J., et al. // *Scand. J. Urol. Nephrol.*— 2003.— Vol. 37.— P. 305—308.
40. Werawatganon T., Charuluxanun S. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2005.— Iss. 7.— CD001928.
41. Jorgensen H., Wetterslev J., Moiniche S., Dahl J. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2000.— Iss. 4.— CD001893.
42. Popping D., Elia N., Marret E., et al. // *Arch. Surg.*— 2008.— Vol. 143.— P. 990—999.
43. Francis T., Kennedy R., Ljungqvist O., Mythen M. // *Manual of Fast Track Recovery for Colorectal Surgery.*— 2012.— P. 49—82.
44. Williams E., Hildebrand K., McCormick S., Bedel M. // *Anesth. Analg.*— 1999.— Vol. 88.— P. 999—1003.
45. Brandstrup B., Tonnesen H., Beier-Holgersen R., et al. // *Ann. Surg.*— 2003.— Vol. 238.— P. 641—648.
46. Nisanevich V., Felsenstein I., Almog G., et al. // *Anesthesiology.*— 2005.— Vol. 103.— P. 25—32.
47. Marjanovic G., Villain C., Juettner E., et al. // *Ann. Surg.*— 2009.— Vol. 249.— P. 181—185.
48. Abbas S., Hill A. // *Anaesthesia.*— 2008.— Vol. 63.— P. 44—51.
49. Rahbari N., Zimmermann J., Schmidt T., et al. // *Br. J. Surg.*— 2009.— Vol. 96, № 4.— P. 331—341.
50. Jacob M., Chappell D., Rehm M. // *Lancet.*— 2007.— Vol. 369.— P. 1984—1986.
51. Lobo D. // *Ann. Surg.*— 2009.— Vol. 249.— P. 186—188.
52. Nelson R., Tse B., Edwards S. // *Br. J. Surg.*— 2005.— Vol. 92, № 6.— P. 673—680.
53. Nelson R., Edwards S., Tse B. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— Iss. 3.— CD004929.
54. Rao W., Zhang X., Zhang J., et al. // *Int. J. Colorectal Dis.*— 2011.— Vol. 26.— P. 423—429.
55. Ding J., Liao G., Xia Y., et al. // *J. Surg. Res.*— 2013.— Vol. 179.— P. 71—81.
56. Kumar S., Wong P., Melling A., Leaper D. // *Int. Wound J.*— 2005.— Vol. 2.— P. 193—204.
57. Horosz B., Malec-Milewska M. // *Anesthesiol. Intens. Ther.*— 2013.— Vol. 45.— P. 38—43.
58. Kurz A., Sessler D., Lenhardt R. // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 334.— P. 1209—1215.
59. Scott E., Buckland R. // *AORN J.*— 2006.— Vol. 83.— P. 1090—1093.
60. Frank S., Fleisher L., Breslow M., et al. // *JAMA.*— 1997.— Vol. 277.— P. 1127—1134.
61. Rajagopalan S., Mascha E., Na J., et al. // *Anesthesiology.*— 2008.— Vol. 108.— P. 71—77.
62. Lenhardt R., Marker E., Goll V., et al. // *Anesthesiology.*— 1997.— Vol. 87.— P. 1318—1323.

63. Torossian A. // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*— 2008.— Vol. 22.— P. 659—668.
64. De Brito Poveda V., Clark A., Galvao C. // *J. Clin. Nurs.*— 2013.— Vol. 22.— P. 906—918.
65. Moola S., Lockwood C. // *Int. J. Evid. Based Health.*— 2011.— Vol. 9.— P. 337—345.
66. Petrowsky H., Demartines N., Rousson V., Clavien P. // *Ann. Surg.*— 2004.— Vol. 240, № 6.— P. 1074—1085.
67. Karliczek A., Jesus E., Matos D., et al. // *Colorectal Dis.*— 2006.— Vol. 8.— P. 259—265.
68. Gurusamy K., Samraj K., Davidson B. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— Iss. 3.— CD006232.
69. Gurusamy K., Samraj K. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— Iss. 2.— CD006003.
70. Gurusamy K., Samraj K., Mullerat P., Davidson B. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— Iss. 4.— CD006004.
71. Wang Z., Chen J., Su K., Dong Z. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— Iss. 8.— CD008788.
72. Liu H., Zhang Y., Zhang Y., et al. // *Dig. Surg.*— 2011.— Vol. 28.— P. 178—189.
73. Kaminsky P., Mezhir J. // *J. Surg. Res.*— 2013.— Vol. 184.— P. 925—930.
74. Godoy G., Katz D., Adamy A., et al. // *J. Urol.*— 2011.— Vol. 186.— P. 411—415.
75. Abaza R., Prall D. // *J. Urol.*— 2013.— Vol. 189.— P. 823—827.
76. Sachedina N., De Los Santos R., Manoharan M., Soloway M. // *Can. J. Urol.*— 2009.— Vol. 16.— P. 4721—4725.
77. Danuser H., Di Pierro G., Stucki P., Mattei A. // *BJU Int.*— 2013.— Vol. 111.— P. 963—969.
78. Ozdemir A., Altinova S. // *Turk. J. Med. Sci.*— 2013.— Vol. 43.— P. 263—267.
79. Kehlet H. // *World J. Surg.*— 1999.— Vol. 23.— P. 801—807.
80. Vittimberga F., Foley D., Meyers W., et al. // *Ann. Surg.*— 1998.— Vol. 227.— P. 326—332.
81. Hall G., Peerbhoy D., Shenkin A., et al. // *Br. J. Anaesth.*— 2001.— Vol. 87.— P. 537—542.
82. Wei B., Qi C., Chen T., et al. // *Surg. Endosc.*— 2011.— Vol. 25.— P. 1199—1208.
83. Vinuela E., Gonen M., Brennan M., et al. // *Ann. Surg.*— 2012.— Vol. 255.— P. 446—456.
84. Ye L., Liu D., Li C., et al. // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.*— 2013.— Vol. 14.— P. 468—478.
85. Ma Y., Yang Z., Qin H., Wang Y. // *Med. Oncol.*— 2011.— Vol. 28.— P. 925—933.
86. Kehlet H., Wilmore D. // *Ann. Surg.*— 2008.— Vol. 248.— P. 189—198.
87. Basse L., Jakobsen D., Bardram L., et al. // *Ann. Surg.*— 2005.— Vol. 241.— P. 416—423.
88. Kehlet H. // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*— 2002.— Vol. 12.— P. 137—138.
89. Dolin S., Cashman J., Bland J. // *Br. J. Anaesth.*— 2002.— Vol. 89.— P. 409—423.
90. Wu C. L., Raja S. N. // *Lancet.*— 2011.— Vol. 377.— P. 2215—2225.
91. Kehlet H. // *Anesth. Clin. N. Am.*— 2005.— Vol. 21.— P. 149—159.
92. Hudcova J., McNicol E., Quah C., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2006.— Iss. 4.— CD003348.
93. Werawatganon T., Charuluxananan S. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2005.— Iss. 1.— CD004088.
94. Block B., Liu S., Rowlingson A., et al. // *JAMA.*— 2003.— Vol. 290.— P. 2455—2463.
95. Nishimori M., Low J., Zheng H., Ballantyne J. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2012.— Iss. 7.— CD005059.
96. Gustafsson U., Scott M., Schwenk W., et al. // *World J. Surg.*— 2013.— Vol. 37.— P. 259—284.
97. Ong C., Seymour R., Lirk P., Merry A. // *Anesth. Analg.*— 2010.— Vol. 110.— P. 1170—1179.
98. Van den Bosch J., Bonsel G., Moons K., Kalkman C. // *Anesthesiology.*— 2006.— Vol. 104.— P. 1033—1039.
99. Apfel C., Kranke P., Eberhart L., et al. // *Br. J. Anaesth.*— 2002.— Vol. 88.— P. 234—240.
100. Carlisle J., Stevenson C. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2006.— Iss. 3.— CD004125.
101. Wallenborn J., Gelbrich G., Bulst D., et al. // *BMJ.*— 2006.— Vol. 333.— P. 324.
102. Chandrakantan A., Glass P. // *Br. J. Anaesth.*— 2011.— Vol. 107 (Suppl.)— P. 27—40.
103. Convertino V. // *Med. Sci. Sports. Exerc.*— 1997.— Vol. 29.— P. 191—196.
104. Moss G., Greenstein A., Levy S., Bierenbaum A. // *J. Parenter. Enteral. Nutr.*— 1980.— Vol. 4.— P. 535—538.
105. Schroeder D., Gillanders L., Mahr K., Hill G. // *J. Parenter. Enteral. Nutr.*— 1991.— Vol. 15.— P. 376—383.
106. Kudsk K. // *Tech. Gastro. Endoscopy.*— 2001.— Vol. 3.— P. 2—8.
107. McClave S., Heyland D. // *Nutr. Clin. Pract.*— 2009.— Vol. 24.— P. 305—315.
108. Jabbar A., Chang W., Dryden G., McClave S. // *Nutr. Clin. Pract.*— 2003.— Vol. 18.— P. 461—482.
109. Lewis S., Egger M., Sylvester P., Thomas S. // *BMJ.*— 2001.— Vol. 323.— P. 773—776.
110. Han-Geurts I., Hop W., Kok N., et al. // *Br. J. Surg.*— 2007.— Vol. 94.— P. 555—561.
111. Lassen K., Kjaeve J., Fetveit T., et al. // *Ann. Surg.*— 2008.— Vol. 247.— P. 721—729.
112. Yermilov I., Jain S., Sekeris E., et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 2009.— Vol. 54.— P. 1582—1588.
113. Azawi N., Christensen T., Petri A., Kehlet H. // *Dan. Med. J.*— 2012.— Vol. 59.— P. A4446.
114. Maessen J., Dejong C., Hausel J., et al. // *Br. J. Surg.*— 2007.— Vol. 94.— P. 224—231.
115. Varadhan K., Neal K., Dejong C., et al. // *Clin. Nutr.*— 2010.— Vol. 29.— P. 434—440.
116. Spanjersberg W., Reurings J., Keus F., van Laarhoven C. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— Vol. 2.— CD007635.
117. Adamina M., Kehlet H., Tomlinson G., et al. // *Surgery.*— 2011.— Vol. 149.— P. 830—840.
118. Zhuang C., Ye X., Zhang X., et al. // *Dis. Colon Rectum.*— 2013.— Vol. 56.— P. 667—678.
119. Ansari D., Gianotti L., Schroder J., Andersson R. // *Langenbecks. Arch. Surg.*— 2013.— Vol. 398.— P. 29—37.
120. Nygren J., Thacker J., Carli F., et al. // *World J. Surg.*— 2013.— Vol. 37.— P. 285—305.
121. Lassen K., Coolson M., Slim K., et al. // *World J. Surg.*— 2013.— Vol. 37.— P. 240—258.
122. Kariv Y., Delaney C., Senagore A., et al. // *Dis. Colon Rectum.*— 2007.— Vol. 50.— P. 137—146.
123. Kehlet H. // *Recent Results Cancer Res.*— 2005.— Vol. 165.— P. 8—13.

124. Gheiler E., Lovisollo J., Tiguert R., et al. // *Eur. Urol.*— 1999.— Vol. 35, № 3.— P. 210—216.
125. Sammour T., Zargar-Shoshtari K., Bhat A., et al. // *N. Z. Med. J.*— 2010.— Vol. 123.— P. 61—70.
126. Kehlet H., Buchler M., Beart R., et al. // *J. Am. Coll. Surg.*— 2006.— Vol. 202.— P. 45—54.
127. Slim K., Panis Y., Chipponi J. // *J. Gastrointest. Surg.*— 2004.— Vol. 8.— P. 1079—1082.
128. Walter C., Smith A., Guillou P. // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*— 2006.— Vol. 88.— P. 191—195.
129. Lassen K., Hannemann P., Ljungqvist O., et al. // *BMJ.*— 2005.— Vol. 330.— P. 1420—1421.
130. Cabana M., Rand C., Powe N., et al. // *JAMA.*— 1999.— Vol. 282.— P. 1458—1465.
131. Grol R., Grimshaw J. // *Lancet.*— 2003.— Vol. 362.— P. 1225—1230.
132. Polle S., Wind J., Fuhling J., et al. // *Dig. Surg.*— 2007.— Vol. 24.— P. 441—449.
133. Kahokehr A., Sammour T., Zargar-Shoshtari K., et al. // *Int. J. Surg.*— 2009.— Vol. 7.— P. 16—19.

134. Young J., Hollands M., Ward J., Holman C. // *Arch. Surg.*— 2003.— Vol. 138.— P. 785—791.

Поступила 31.01.14

PRINCIPLES OF FAST-TRACK SURGERY

D. L. Pinevich, O. G. Sukonko, S. L. Polyakov,
V. M. Smirnov, A. A. Minich

Currently the perioperative patient management tactics associated with the fast-track surgery concept appearance has been observed to change evidently. The main elements of the fast-track program are described as well as the literature data confirming the approach relevance from the positions of both – the pathophysiology and the evidence-based medicine are presented.

Keywords: surgery, evidence-based medicine, perioperative period, fast-track, ERAS, enhanced recovery.

Адрес для корреспонденции:

Суконко Олег Григорьевич.
Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.
223040, Минский р-н, п. Лесной-2; сп. тел. (8-017) 287-95-05.

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ Д. Л. ПИНЕВИЧА, О. Г. СУКОНКО, С. Л. ПОЛЯКОВА, В. М. СМИРНОВА, А. А. МИНИЧА «ПРИНЦИПЫ “ХИРУРГИИ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ”»

«ХИРУРГИЯ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ»: ЗА И ПРОТИВ

Статья Д. Л. Пиневи́ча, О. Г. Суконко, С. А. Полякова, В. М. Смирнова, А. А. Минича «Принципы “хирургии ускоренного выздоровления”» своевременна и актуальна. Отражая новое направление в современной хирургии, она, несомненно, привлечет внимание широкого круга хирургов и анестезиологов-реаниматологов. Вместе с тем категоричность ряда выдвигаемых положений носит дискуссионный характер.

Понятие «выздоровление» имеет двоякое толкование. Первое — с медицинской точки зрения выздоровление после хирургического лечения наступает тогда, когда восстанавливаются все нарушенные функции организма. Второе — выздоровление с экономической точки зрения, когда уменьшение длительности лечения соотносится с длительностью пребывания пациента в стационаре. По времени эти два понятия не совпадают — второе всегда короче

первого. Так, при хирургическом лечении в условиях поликлиники или ранней выписке из стационара сроки лечения сокращаются, что дает экономический эффект, однако при этом материальные затраты до окончательного выздоровления ложатся на пациента или страховую компанию. Значит ли это, что наступило раннее выздоровление? Нет.

Существует два подхода к изучению обозначенной проблемы. Это оценка экономической эффективности лечения путем сокращения сроков стационарного лечения (fast track recovery) и «Enhanced Recovery After Surgery» (ERAS), или ускоренное выздоровление после операции. Последнее является комплексом мероприятий, направленных на обеспечение скорейшего выздоровления. К трем периодам при рассмотрении программы ERAS — предоперационному, операционному и послеоперационному, — на наш взгляд, необходимо добавить еще реабилитационный. Все эти периоды включают определенный комплекс меро-

приятий, объем которых может быть расширен либо сужен в зависимости от вида патологии. Наиболее четко они определены для абдоминальной хирургии.

Информированность и обучение пациента. Осмысленная подготовка пациента к операции — дыхательная гимнастика, умеренная физическая нагрузка и ряд других мероприятий, особенно при подготовке к хирургическим вмешательствам значительного объема, — залог быстрой адаптации и реабилитации оперированных. Данное положение не вызывает сомнения.

Подготовка кишечника перед операцией. При хирургических вмешательствах вне брюшной полости особая подготовка кишечника не требуется. Однако утверждать, что ее не следует проводить при операциях на органах брюшной полости, опрометчиво. Неподготовленный кишечник в экстренной хирургии нередко является причиной невозможности выполнения радикальной операции. Никакие рандомизированные исследования не могут утверждать обратное. На первых этапах освоения операции протезирования брюшной аорты подготовка кишечника не проводилась, и основным осложнением в послеоперационный период было развитие динамической непроходимости (парез) кишечника. При этом эвентрация кишечника и ее последствия являлись основной причиной летальных исходов. Как только в комплекс предоперационных мероприятий была включена тщательная подготовка кишечника, данное осложнение практически исчезло. Это особенно важно при выполнении операций на кишечнике.

Отказ от голодания. Это понятие имеет различный смысл. Голодание как этап лечения перед операцией и голодание как этап подготовки к операции. Основной опасностью отказа от голодания перед операцией является развитие рвоты и регургитация содержимого желудка в дыхательные пути. Это осложнение даже у опытного анестезиолога при проведении общего обезболивания может быть причиной асфиксии и летального исхода. В экстренных случаях перед наркозом приходится проводить неприятную, но необходимую для пациента процедуру эвакуации содержимого из желудка. Поэтому вполне обосновано прекращение приема пищи за 8—9 ч до операции, можно только чай в 6—7 ч вечера. Отказ от такого подхода — признак неудовлетворительной подготовки к операции.

Использование парентерального питания, углеводных смесей. Эта проблема детально освещалась еще в 60-х годах прошлого столетия, когда высказывалось мнение о минимальном использовании парентерального питания. В Беларуси эту проблему поднимал в свое время профессор Н. Е. Савченко. Приводилось множество аргументов в пользу этой точки зрения. Однако использование такого подхода ошибочно у больных с раневым истощением, нарушением белкового, минерального и углеводного обмена, при пилородуоденальном стенозе, неукротимой рвоте, сахарном диабете и некоторых других видах патологии. Без предварительной подготовки с использованием парентерального питания такие пациенты подвергаются необоснованному риску.

Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений. При проведении профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений, включающей эластическую компрессию нижних конечностей, раннее вставание оперированных пациентов, введение антикоагулянтов в послеоперационный период после массивных и травматических операций, был выявлен ряд закономерностей. Установлено, что тромбозы и тромбоэмболические осложнения развиваются на 5—7-е сутки после хирургических вмешательств. Раннее введение антикоагулянтов во время операции таит опасность возникновения кровотечений и образования гематом с последующим нагноением. Это было основной причиной осложнений в сосудистой хирургии. Мы убедились в том, что антикоагулянтную терапию лучше начинать на 2—3-е сутки после операции, то есть после выпадения фибрина и начала процессов пролиферации в ране. Продолжительность антикоагулянтной терапии во многом зависит от характера хирургического вмешательства, его тяжести и сопутствующих заболеваний.

Антибактериальная терапия. Она может носить превентивный характер и ее рекомендуют начинать за несколько часов до операции. Большой эффективностью обладает местное использование антибиотиков. Так, протезирование брюшной аорты ранее довольно часто приводило к развитию инфекционных осложнений. По рекомендации академика Н. Н. Малиновского начали проводить профилактику осложнений по принципу, которым пользовались американские хирурги. Через каждые 30 мин операционное поле орошалось

раствором антибиотиков. Эта процедура автоматически выполнялась операционной сестрой. После этого инфекционные осложнения в области протеза практически исчезли. В клиниках, где такая профилактика не проводится, частота развития осложнений выше. Конечно, антибактериальная терапия наиболее эффективна, когда она проводится с учетом чувствительности микроорганизмов к конкретному виду антибиотиков.

Анестезиологическое обеспечение и его роль в программе ERAS. Роль анестезиолога очень велика на всех этапах хирургического лечения. В настоящее время широко применяется регионарная анестезия (спинномозговая, перидуральная, проводниковая). Кроме снятия болевого синдрома в послеоперационный период, этот вид обезболивания способствует восстановлению перистальтики кишечника, при этом создаются условия для уменьшения использования опиоидных анальгетиков и развития осложнений, связанных с их применением.

Дренирование в хирургии. В обсуждаемой статье прозвучал настойчивый призыв к ограничению дренирования в хирургии. В этом есть определенный резон. Однако использовать данный подход в абдоминальной хирургии следует осторожно и строго индивидуально. С середины 70-х годов прошлого века при выполнении билиодигестивных анастомозов в восстановительно-реконструктивной хирургии желчевыводящих протоков мы отказались от дренирования, являющегося причиной образования желчных свищей и стриктур. Однако при формировании анастомозов однорядными узловыми швами всегда имеет место просачивание желчи, поэтому мы применяем дренирование брюшной полости дренажами, подведенными к зоне анастомоза. К ним подключается аппарат для постоянной щадящей аспирации. Отсутствие желчи в аспирате является показанием к удалению дренажа (обычно на 4—5-е сутки). Дренаж удаляется постепенно, чтобы не появлялись остаточные полости, которые могут привести к образованию гнойников. Другой пример — глухое ушивание брюшной полости после холецистэктомии. Исследования Г. П. Шороха показали, что обработка ложа удаленного желчного пузыря лазерным излучением не гарантирует желчеистечения из множества добавочных желчных протоков, которые соединяются с просветом желчного пузыря. При этом вы-

деление желчи может достигать 50—750 мл. Дренирование ложа желчного пузыря является обоснованной мерой независимо от того, каким способом производится холецистэктомия: открыто или лапароскопически. Использование тонкого дренажа с поэтапным удалением его на 2—4-е сутки после операции не удлиняет сроки лечения. При некоторых других операциях в брюшной полости, если хирургическое вмешательство проведено безупречно, дренаж можно не ставить.

Раннее послеоперационное питание. Примером самого раннего питания является методика С. С. Спасокукоцкого: во время операции в дистальный участок тонкой кишки путем пункции вводится питательная смесь в объеме 500 мл с помощью шприца Жане (смесь яичного белка, спирта, витаминов). В какой-то степени напоминает раннее питание и трансректальное введение питательной смеси по Б. В. Огневу. Сомнительная эффективность данного метода явилась причиной отказа от него.

Основным физиологическим обоснованием начала энтерального питания является то, что всасываемость кишечника связана с его перистальтикой. Нет перистальтики — нет всасываемости. В связи с этим следует рассматривать трансназальное дренирование (зондирование). Являясь противником широкого применения трансназального дренирования, считаю, что в некоторых случаях оно обосновано. Так, трансназальное дренирование входит в обязательный комплекс послеоперационного лечения больных при выполнении органосохраняющих операций на желудке по поводу декомпенсированного пилородуоденального стеноза, операций на пищеводе, когда нарушена или отсутствует перистальтика этих органов. Восстановление перистальтики физиологически происходит в среднем на 2—4-е сутки после операции. Чем раньше появляется перистальтика, тем эффективнее энтеральное питание. С этой точки зрения и следует рассматривать сроки его назначения. Любое механическое воздействие на пищеварительный тракт приводит к его парезу. В результате поступившая пища начинает разлагаться с образованием газа. Неокрепшие швы анастомоза кишечника растягиваются, что приводит к их несостоятельности. Трансназальное дренирование желудка после хирургического вмешательства способствует удалению газов,

создает благоприятные условия для восстановления перистальтики и, следовательно, для эффективного энтерального питания. Так, в клинике, руководимой профессором Т. Е. Гнило-рыбовым, после наложения анастомоза на толстой кишке через прямую кишку выше зоны анастомоза всегда вводился толстый зонд. После операции, как только больной приходил в сознание, через рот вводили 33% раствор магнезии (1 столовая ложка 3 раза в сутки). Уже на следующий день у пациентов отходили газы, появлялся жидкий стул. За 9 лет в клинике ни разу не приходилось накладывать разгрузочную энтеро- или колостому.

Хорошая техника выполнения хирургического вмешательства — залог ускоренного выздоровления. Вспоминается образное выражение профессора А. И. Михельсона: «Если операция выполнена технически правильно, то выздоровление больному гарантировано без всякой реанимации». Хирургической технике в настоящее время, к сожалению, не уделяется

должное внимание ни в медицинских университетах, ни в системе последипломного образования врачей. Необходимо бережно относиться к тканям, технически правильно рассекать и соединять их. Нельзя забывать, что хирургия — не только наука, но и искусство рукоделия.

Авторы своевременно поставили очень важную для хирургии проблему, и предлагаемая концепция намечает пути ее решения. Однако необходимо критически оценивать и конкретизировать предлагаемые методики лечения. Статья Д. Л. Пиневи́ча, О. Г. Суконко, С. А. Полякова, В. М. Смирнова, А. А. Минича «Принципы “хирургии ускоренного выздоровления”» заставляет еще раз поразмыслить о путях улучшения результатов хирургического лечения пациентов.

*Заслуженный деятель науки БССР, лауреат
Государственной премии Республики Беларусь,
профессор кафедры хирургии БелМАПО,
доктор медицинских наук И. Н. Гришин*

Данная публикация посвящена актуальной проблеме современной хирургии — поиску и внедрению комплексной программы ведения пациента до, во время и после операции. Ее целью является минимизация патофизиологических сдвигов, наступающих в организме пациента в периоперационный период, чтобы уменьшить число послеоперационных осложнений и раньше выписать пациента из стационара.

Данной программе всего 15 лет, но она завоевывает авторитет, ее внедряют во все большем числе хирургических стационаров во многих странах мира. Всего известно около 20 компонентов программы «fast-track хирургии». В силу разных технических и других причин не все из них удается внедрить в одном стационаре. Кроме того, огромным сдерживающим фактором является консерватизм хирургов и анестезиологов-реаниматологов. Поэтому определяющими факторами для внедрения данной программы являются информированность, авторитет и воля руководителей хирургических коллективов и создание в стационаре мультидисциплинарной команды.

Преимущества программы в гепатопанкреато-билиарной и колоректальной хирургии много-

кратно доказаны в рандомизированных исследованиях. Остается только узнавать об этом, учиться и внедрять.

Кафедра хирургии БелМАПО и руководимый нами Республиканский центр реконструктивной хирургической гастроэнтерологии, колопроктологии и лазерной хирургии давно начали приближаться к данной программе.

Так, с 2007 г. благодаря появлению в Беларуси монофиламентных нитей производства белорусско-итальянской компании «Эргон-ЭСТ» внедрили однорядный непрерывный шов после резекций тонкой и ободочной кишок, а также при формировании гастроэнтеро- и панкреатоеюноанастомозов. Это более качественно и экономически выгодно по сравнению с двухрядными узловыми швами менее качественным шовным материалом.

В 2011 г. организовали Белорусский национальный панкреатологический клуб. Его почетным иностранным членом и почетным доктором БелМАПО избрали М. Бюхлера, директора хирургической клиники Гейдельбергского университета. Он, наряду с Н. Kehlet из Дании, одним из первых в мире внедрил программу ERAS в своей клинике и опубликовал свои данные в

ведущих мировых журналах. В 2011 г. в Минске он прочитал белорусским хирургам лекцию о принципах доказательной медицины в хирургической панкреатологии, в том числе коснулся fast-track хирургии. Мы изучали этот опыт в его клинике в 2013 г.

В 2010 г. в проктологическом отделении нашей клиники начали внедрять элементы программы ERAS, а с 2011 г. внедрили максимально возможное число ее элементов, ведется разработка научной темы «Обоснование принципов хирургии быстрого выздоровления после резекций ободочной кишки». Результаты исследования опубликованы в медицинских журналах Беларуси: *Новости хирургии*.— 2012.— Т. 20, № 5.— С. 116—122; *Медицинская панорама*.— 2013.— № 4.— С. 3—6; *Здравоохранение*.— 2013.— № 12.— С. 43—47; *Хирургия. Восточная Европа*.— 2014.— № 1.— С. 14—16.

С 2012 г. читаем лекцию «Обеспечение качества соустьев в абдоминальной хирургии», где кроме наложения однорядного шва основными моментами являются энтеральное питание и ERAS.

В 2012 г. в Минской ОКБ внедрен протокол лечения острого некротизирующего панкреатита, одним из важных пунктов которого является постановка трансназального зонда для энтерального питания ниже зоны микробной транслокации в тощей кишке.

Проведен круглый стол по проблеме энтерального питания в редакции журнала «Здравоохранение» и республиканская научно-практическая междисциплинарная конференция «Нутритивная поддержка в периоперационном периоде и критических состояниях» (БелМАПО).

Таким образом, данная статья своевременна, востребована в хирургии Беларуси. Для

широкого внедрения программы ERAS необходимо:

а) административная поддержка энтузиастов, в том числе и решений вышеназванной конференции;

б) введение в крупных больницах должностей клинических диетологов по аналогии с уже эффективно работающими клиническими фармакологами. Нужен такой главный внештатный специалист и в Минздраве Республики Беларусь, а также специализированные медсестры-нутрициологи;

в) вопросы нутритивной поддержки должны вноситься в клинические протоколы лечения;

г) постоянное наличие современного шовного материала в стационарах, занимающихся гепатопанкреатобилиарной и колоректальной хирургией;

д) для минимизации стрессового ответа на оперативное вмешательство при массивных, длительных по времени операциях необходимо поддержание нормотермии пациента, то есть закупка систем интраоперационного подогрева;

е) вопросы энтерального питания необходимо широко освещать на циклах повышения квалификации для хирургов, онкологов, анестезиологов-реаниматологов, педиатров, инфекционистов.

Все эти меры, как уже было многократно доказано, дадут фармакоэкономический эффект и позволят улучшить результаты лечения в хирургии и при критических состояниях.

*Зав. кафедрой хирургии БелМАПО,
руководитель Республиканского
центра хирургической гастроэнтерологии,
колопроктологии и лазерной хирургии,
профессор А. В. Воробей*

Статья «Принципы “хирургии ускоренного выздоровления”» посвящена очень важной мультидисциплинарной проблеме современной медицины — проблеме минимизации воздействия стресса, обусловленного хирургическим вмешательством, на организм пациента. Несмотря на очевидную пользу от использования технологий, позволяющих сократить количество послеоперационных осложнений и длительность пребывания пациентов в отделениях интенсивной терапии и

реанимации, ускоренное восстановление после операции (ERAS — Enhanced Recovery After Surgery), или fast-track хирургия, получило международное признание лишь в начале XXI века. Более того, первые международные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, появились лишь несколько лет назад. Это обусловлено, на мой взгляд, тем обстоятельством, что примерно 20 лет назад в хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии начали про-

исходить существенные изменения, основной целью которых стало улучшение качества жизни пациентов после оперативных вмешательств. И на сегодняшний день целью любой высококвалифицированной мультидисциплинарной команды специалистов является выполнение сложнейшего оперативного пособия с наименьшим риском и наилучшим качеством. Это привело к отказу от ряда традиционных подходов в хирургии, которые, согласно современным исследованиям, не только бесполезны, но зачастую и опасны для здоровья пациента.

Для протоколов ускоренного восстановления характерен отказ от так называемых классических хирургических техник в ведении больного (длительное предоперационное голодание, механическая очистка толстой кишки, рутинное использование назогастрального зонда, начало кормления после появления перистальтики) в сочетании с использованием методов и приемов, положительное воздействие которых на течение периоперационного процесса подтверждено данными доказательной медицины (адекватное обезболивание, раннее начало энтерального кормления, ранняя мобилизация, поддержание нормотермии, раннее удаление дренажей и катетеров). Реализация протоколов fast-track хирургии невозможна без активного и осознанного участия всей мультидисциплинарной команды: хирургов, анестезиологов, физиотерапевтов, диетологов, среднего медицинского персонала, а также самого пациента, который должен четко понимать значимость поставленных перед ним для его выздоровления задач и быть готовым к сотрудничеству.

Принцип работы в составе мультидисциплинарной команды является важнейшим в достижении успеха во всех высокотехнологичных отраслях современной медицины — кардиохирургии, онкологии, нейрохирургии, трансплантологии и др. И неудивительно, что именно крупные

центры, ориентированные, прежде всего, на освоение новых высокотехнологичных методов диагностики заболеваний и лечения пациентов, являются законодателями моды в продвижении технологий fast-track хирургии. В РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ «9-я городская клиническая больница Минска» на основании исследований по разработке протоколов раннего энтерального питания при экстренных хирургических заболеваниях органов брюшной полости, внедренных в клиническую практику с 1999 г. по 2010 г., проводятся исследования по разработке протоколов ускоренного восстановления пациентов после трансплантации печени, поджелудочной железы и высокотравматичных оперативных вмешательств на гепатопанкреатобилиарной системе. Опираясь на опыт проведения более чем 230 трансплантаций печени, 250 обширных резекций печени и 70 панкреатодуоденальных резекций, можно утверждать, что использование в до-, интра- и послеоперационный период fast-track технологий способствует ранней активизации пациентов, позволяет уменьшить длительность их лечения в отделении интенсивной терапии и реанимации и в стационаре, а также сократить число послеоперационных осложнений категории В и С.

В этой связи полагаю, что авторы осветили важнейшую и чрезвычайно актуальную проблему современной медицины. Приведенные подходы могут быть использованы практически во всех стационарах республики, где организована работа в составе мультидисциплинарной команды специалистов и имеется опыт выполнения сложных и высокотехнологичных оперативных вмешательств.

Руководитель РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ «9-я городская клиническая больница Минска», доктор медицинских наук О. О. Руммо.

Проблема купирования последствий хирургической агрессии путем ранней активизации пациентов после хирургических вмешательств представляет большой практический интерес. В статье «Принципы “хирургии ускоренного выздоровления”» авторы достаточно подробно и доходчиво представили и рассмотрели концеп-

цию fast-track в хирургической практике, дали описание термина ERAS (Enhanced Recovery After Surgery — ускоренное выздоровление после операции) с выделением всех мероприятий периоперационного периода. К положительному моменту можно отнести краткую и четкую характеристику всех компонентов программы. Свое-

временно и очень правильно подчеркнуто, что внедрение программы ускоренного выздоровления возможно только при полном взаимодействии всех заинтересованных специалистов: организаторов здравоохранения, хирургов, анестезиологов-реаниматологов. Однако необходимо подчеркнуть те моменты, неполное выполнение которых, на наш взгляд, может снизить эффективность внедрения данной программы.

Во-первых, это информирование и обучение пациента. Для выполнения плана мероприятий необходима заинтересованность самого пациента, а не иждивенческие настроения. Возможны трудности и в организации консультации пациента хирургом и анестезиологом на догоспитальном этапе.

Во-вторых, использование регионарной анестезии. Здесь необходимо отметить тот факт, что не все наши анестезиологи хорошо владеют методами центральной регионарной анестезии. Проведение эпидуральной блокады требует хорошего технического навыка и взвешенного рассмотрения показаний и противопоказаний к использованию той или иной методики. Применение продленной эпидуральной анестезии также требует жесткого соблюдения правил асептики и антисептики не только в операционной, но и в отделении.

В третьих, использование анестетиков с коротким сроком действия. Безусловно, комбинация ингаляционных анестетиков и опиатов короткого действия делает анестезиологическое обеспечение управляемым и несет ряд положительных моментов. Но внедрение данных методик в клиническую практику требует широкого использования линеоматов в операционной и точных расчетов доз используемых препаратов, а также постоянного контроля за состоянием пациента. Мало того, при проведении эпидуральной анестезии можно полностью отказаться от введения опиатов.

Четвертое — это грамотная инфузионная терапия в интраоперационный период. Каждый анестезиолог прекрасно представляет, что такое точное восполнение потерь жидкости и что отклонение в любую сторону ведет к физиологическим нарушениям тех или иных параметров. Без четкого мониторинга волемиического стату-

са и сердечного выброса решение данной задачи является весьма затруднительным. Только повсеместное внедрение современных методик мониторинга (в том числе и гемодинамического) позволит анестезиологу точно поддерживать волемический статус пациента.

Пятое — профилактика непреднамеренной гипотермии у пациента в интраоперационный период должна начинаться с момента транспортировки его в операционную и продолжаться до доставки в отделение после операции. Интраоперационно требуется применение как минимум 2—3 теплосберегающих методик и поддержание необходимой температуры и влажности в операционной, что, к сожалению, пока возможно не везде. Помимо этого, до сих пор в рядах анестезиологов существует недооценка отрицательного действия непреднамеренной гипотермии на организм пациента.

Шестое — проблема купирования послеоперационного болевого синдрома остается до конца нерешенной даже на настоящий момент времени. Действительно, очень многие анестезиологи-реаниматологи (не говоря уже о других специалистах) недооценивают выраженность болевого синдрома у пациента и, как следствие, не проводят его купирование. Поэтому для решения данной проблемы необходимо внедрение в клиническую практику отделений методов оценки выраженности болевого синдрома (а он весьма индивидуален) с отметкой в истории болезни и адекватных методов анальгезии с использованием и регионарных методик. Основной специалист, курирующий данное направление, — это безусловно анестезиолог-реаниматолог.

В заключение хочется отметить: четкое понимание практическими врачами целей и мероприятий программы быстрого выздоровления, внедрение ее в клинику, безусловно, принесет большую пользу пациентам, повысит профессиональный уровень врачей и будет полезно всему здравоохранению в целом.

*Доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии УО «Белорусский
государственный медицинский университет»,
кандидат медицинских наук А. Е. Кулагин*



А. В. ВОРОБЕЙ, Ю. А. СЕМЕНОВА, В. К. ТИХОН,
А. И. КОНОНОВИЧ

ПРОГРАММА УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ: ПОДХОДЫ К ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Белорусская медицинская академия
последипломного образования,
Минская областная клиническая больница,
Республиканский центр реконструктивной
хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии

Цель исследования. Определить оптимальные объемы и качество внутривенной терапии у пациентов после плановых операций на ободочной и прямой кишке с наложением анастомоза.

Материал и методы. Исследованы результаты лечения 60 пациентов, оперированных по поводу доброкачественных и злокачественных заболеваний ободочной и прямой кишки. Выполнены сегментарные резекции ободочной кишки, колэктомии и симультанные операции. Оценивали сроки восстановления кишечной функции (первое отхождение газов, первый послеоперационный стул), начало употребления жидкости, послеоперационные осложнения. Рассчитан лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) на 2-е и 5-е сутки после операции.

Результаты. Пациенты начинали энтеральное потребление жидкости через 19,4±9,1 ч после операции. Отхождение газов наблюдалось через 45,8±11,3 ч, появление самостоятельного стула — через 73,4±25 ч после операции. Послеоперационные осложнения отмечены у 6 (10%) пациентов. ЛИИ рассчитывали с учетом возраста пациентов и вида оперативного вмешательства. ЛИИ был в пределах нормы. При обширных операциях он незначительно повышался на 2-е сутки, возвращался к нормальным значениям на 5-е сутки. В ранний послеоперационный период пациенты получали инфузионную терапию в объеме 1477±42,8 мл, при наличии рвоты и неспособности к энтеральному потреблению жидкости — 2000 мл. При обширных симультанных операциях объем внутривенной терапии увеличивали до 2500±353,6 мл и применяли 500 мл 6% раствора гидроксипроксиэтилкрахмала и 1000 мл 0,9% раствора натрия хлорида. При необходимости большего объема внутривенных инфузий 0,9% раствор натрия хлорида увеличивали до 1500 мл с добавлением 500 мл 5% раствора глюкозы.

Заключение. Большинство пациентов были способны к раннему энтеральному потреблению жидкости. Это позволило прогрессивно уменьшать внутривенное поступление жидкости. Поступление уменьшенного объема инфузий снижает уровень послеоперационных осложнений, благоприятно влияет на

заживление анастомоза и способствует расширению энтерального питания, обеспечивая стимуляцию кишечной перистальтики.

Ключевые слова: инфузионная терапия, послеоперационные осложнения, оперативные вмешательства на толстой кишке.

При хирургическом лечении заболеваний ободочной кишки неотъемлемой частью является инфузионная терапия в послеоперационный период. Сведения об объеме внутривенных инфузий в научной медицинской литературе носят дискуссионный характер. Как правило, он зависит от массы тела пациента, объема кровопотери во время хирургического вмешательства и в среднем составляет 3—3,5 л при традиционном ведении послеоперационного периода при операциях на толстой кишке. Для внедрения программы хирургии ускоренного выздоровления необходим пересмотр объема и качества инфузионной терапии [1—3]. Согласно этой программе, подходы к инфузионной терапии базируются на патофизиологических механизмах, происходящих в организме в результате хирургических вмешательств [4—6]. Ответная реакция на стресс в результате хирургического воздействия приводит к снижению выведения почками жидкости и ионов. При введении большого количества физиологического раствора создается избыток ионов хлора и натрия. В результате гиперхлоремии происходит сужение сосудов почек и уменьшение скорости клубочковой фильтрации, что еще больше снижает способность почек выводить натрий и воду. Большой объем введенного натрия, хлора и воды остается в организме и вызывает внутритканевый отек. Реакция на операцию нарушает способность больного выводить избыточный объем физиологического раствора, что осложняет внутритканевый отек, нарушает функции органов и увеличивает риск развития сопутствующих заболеваний и смерти [7].

С другой стороны, вследствие оперативного вмешательства возникает гипергликемия различной продолжительности. Она может быть транзиторной, а может наблюдаться длительное время. Механизм повреждающего действия гипергликемии связан с гликолилизацией белков, увеличением скорости превращения глюкозы в сорбитол и маннитол, приводя к их

накоплению в клубочках почек, эндотелиоцитах, шванновских клетках, нейронах. Наличие гликолизированных белков приводит к изменениям структуры и функции почечных клубочков и повышению проницаемости почечных сосудов. Гипергликемия оказывает повреждающее действие на эндотелиоциты и кардиомиоциты в результате так называемой глюкотоксичности, конечным результатом которой является клеточный апоптоз. Образование конечных продуктов гликолизирования и свободных радикалов, нарушение микроциркуляции, ослабление антиоксидантной защиты могут приводить к развитию нейропатии. При метаболическом стрессовом ответе содержание глюкозы увеличивается, и без соответствующей терапии сохраняется инсулинорезистентность [8]. В связи с этим крайне нежелательно применять раствор глюкозы в качестве основного инфузионного компонента при инсулинорезистентности, поскольку это приводит к обострению метаболического стрессового ответа и увеличению гипергликемии.

При раннем энтеральном потреблении жидкости, а затем и питании содержание глюкозы в крови быстро приходит к нормальным значениям, уменьшая вредное воздействие гипергликемии. Раннее энтеральное питание позволяет уменьшить объем внутривенных инфузий и сократить число нежелательных последствий, связанных как с избытком внутривенно поступающих жидкостей, так и с появлением послеоперационной гипергликемии [9].

При современном техническом оснащении объем интраоперационной кровопотери удается свести к минимальным значениям, а в ряде случаев — провести операцию без нее, что необходимо учитывать при назначении внутривенной терапии.

Не менее спорным остается вопрос качества инфузий. Что предпочтительнее использовать — кристаллоидные или коллоидные растворы? При использовании последних какое соотношение коллоидов и кристаллоидов является наиболее оптимальным в ранний послеоперационный период? Ряд исследований показывают необходимость применения коллоидных растворов в ранний послеоперационный период, поскольку они содержат вещества с большим молекулярным весом, которые не полностью растворяются в воде и в зависимости от их молекулярного размера, структуры и прохо-

димости капилляров дольше задерживаются в сосудах, чем кристаллоидные растворы. Последние, в свою очередь, быстро переходят в межклеточное пространство. Побочным эффектом терапии с использованием кристаллоидов является большая вероятность внутритканевого отека, чем при использовании коллоидов [10, 11]. Однако при их избытке может возникнуть гиперонкотическое состояние, поэтому необходимо обеспечить достаточное поступление жидкости, причем не только внутривенно, но и энтерально.

Целью настоящего исследования явилось определение оптимальных объемов и качества внутривенной терапии после плановых операций на ободочной и прямой кишке с наложением анастомоза.

Материал и методы

В Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии на базе Минской областной клинической больницы с сентября 2012 г. по ноябрь 2013 г. прооперировано 60 пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями ободочной и прямой кишки. Средний возраст пациентов составил $51,9 \pm 17,3$ года. Выполнены операции от сегментарных резекций ободочной кишки до колэктомий и симультанных операций, включая холецистэктомию, резекцию желудка, ректопексию и резекцию яичника (табл. 1). Все операции проведены с наложением первичного анастомоза. Длительность операций составляла от 1 ч 10 мин до 5 ч ($146 \pm 52,7$ мин).

После операции пациентам назначали инфузионную терапию в объеме 1500—3000 мл в зависимости от операции, кровопотери, массы тела пациента, наличия послеоперационной рвоты, способности к раннему энтеральному питанию. В ранний послеоперационный период большинство пациентов получали инфузионную

Таблица 1

Виды выполненных операций

| Вид операции | Абс. | % |
|-------------------------------|------|------|
| Сегментарная резекция | 17 | 28,3 |
| Гемиколэктомия | 16 | 26,7 |
| Колэктомия | 9 | 15 |
| Ликвидация концевой колостомы | 15 | 25 |
| Симультанная операция | 3 | 5 |
| Всего... | 60 | 100 |

терапию в объеме $1477 \pm 42,8$ мл, при наличии рвоты и неспособности к энтеральному потреблению жидкости — 2000 мл. При обширных симультанных операциях объем внутривенной терапии увеличивали до $2500 \pm 353,6$ мл.

При инфузиях объемом 1500 мл применяли 500 мл 6% гидроксиэтилированного крахмала и 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида. При увеличении объема до 2000 мл и 2500 мл добавляли 500 мл 5% глюкозы и увеличивали объем 0,9% натрия хлорида на 500 мл соответственно. Инфузионная терапия в объеме 3000 мл включала введение раствора Рингера.

В день операции пациенты начинали энтеральное питье в зависимости от индивидуальной переносимости. В 1-е послеоперационные сутки при хорошей толерантности к энтеральному питью отменяли гидроксиэтилированный крахмал и 5% глюкозу (если ее назначали) и увеличивали энтеральное потребление жидкости до 700 мл. На 2-е сутки после операции уменьшали объем внутривенной инфузии до 500 мл 0,9% натрия хлорида, и пациенты переходили на жидкое энтеральное питание (стол типа ПП). Инфузии прекращали на 3-и сутки после операции при наличии способности к энтеральному питанию.

В случаях, когда наблюдалась рвота (как правило, она была необильной и непродолжительной), инфузионную терапию продолжали на 3-и и 4-и сутки в объеме 500—1000 мл раствора натрия хлорида в зависимости от индивидуального состояния пациента. После обширных симультанных операций инфузионную терапию отменяли индивидуально, ее длительность составляла не более 5 сут.

Ежедневно проводили общеклинический осмотр, включавший оценку частоты сердечных сокращений, наличия или отсутствия периферических отеков. Для предотвращения тош-

ноты и рвоты в ранний послеоперационный период применяли раствор метоклопрамида гидрохлорида 10 мг через 8 ч внутримышечно в 1-е послеоперационные сутки, в последующие дни — только по показаниям.

Анализировали время восстановления кишечной моторики (отхождение газов, появление первого послеоперационного стула), время начала энтерального потребления жидкости, послеоперационные осложнения. Для оценки эндогенной интоксикации вычисляли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) на 2-е и 5-е сутки после операции.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы STATISTICA 8.0. Рассчитывали средние значения величин, стандартное квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

Кровопотеря при выполнении всех видов операций составила в среднем $199,2 \pm 30,1$ мл. Частота сердечных сокращений у всех пациентов была в пределах нормы (60—80 уд./мин). Развитие периферических отеков не было отмечено ни у одного пациента. Инфузионную терапию в объеме 1500 мл получали 75% пациентов, 2000 мл — 21,7%, 2500 мл и 3000 мл — по 1,7% пациентов. Пациенты, которые получали 2000 мл и 2500 мл инфузий, перенесли обширные операции и/или имели послеоперационную рвоту. Симультанная обширная операция (резекция желудка и правосторонняя гемиколэктомия), требующая увеличения объема инфузий, выполнена у 1,7% пациентов. Данные о ранней послеоперационной инфузионной терапии представлены в табл. 2.

У 83,3% пациентов наблюдалась хорошая переносимость энтерального потребления жидкости. Только у 16,7% обследованных отмечалась необильная послеоперационная рвота, инфузионная терапия была продолжена у них на

Таблица 2

Состав инфузионной терапии в ранний послеоперационный период

| Объем инфузионной терапии, мл | Качественный состав инфузионной терапии | Число пациентов | |
|-------------------------------|--|-----------------|------|
| | | абс. | % |
| 1500 | 0,9% раствор натрия хлорида+6% раствор гидроксиэтилкрахмала | 45 | 75 |
| 2000 | 0,9% раствор натрия хлорида+6% раствор гидроксиэтилкрахмала | 13 | 21,7 |
| 2500 | 0,9% раствор натрия хлорида+6% раствор гидроксиэтилкрахмала+5% раствор глюкозы | 1 | 1,7 |
| 3000 | 0,9% раствор натрия хлорида+6% раствор гидроксиэтилкрахмала+5% раствор глюкозы+раствор Рингера | 1 | 1,7 |

3-и сутки, при повторных эпизодах рвоты — на 4-е. Пациенты были способны начинать энтеральное питье в среднем через $19,4 \pm 9,1$ ч после операции. Первое отхождение газов наблюдалось через $45,8 \pm 11,3$ ч, появление самостоятельного стула — через $73,4 \pm 25$ ч после операции.

Послеоперационные осложнения отмечались у 6 пациентов: несостоятельность анастомоза — у 2 (3,3%), серозно-фибринозный перитонит — у 1 (1,7%), серозное отделяемое из лапаротомной раны — у 2 (3,3%), подкожная гематома лапаротомной раны — у 1 (1,7%). Пациентов с несостоятельностью анастомоза и перитонитом прооперировали повторно.

ЛИИ рассчитывали по формуле Кальф-Калифа. Его значения представлены в табл. 3 и 4.

Отмечены хорошие результаты поступления уменьшенного объема внутривенных инфузий согласно принципам программы хирургии ускоренного выздоровления. Состояние пациентов было удовлетворительным: частота сердечных сокращений в пределах нормы, отсутствие периферических отеков, особенно у пациентов пожилого возраста. На 2-е и 5-е сутки ЛИИ также был в норме (см. табл. 3, 4). При обширных операциях (колэктомия, гемиколэктомия) ЛИИ незначительно превышал нормальные значения на 2-е сутки после операции, на 5-е сутки он возвращался к норме. Большинство пациентов

(83,3%) были способны к энтеральному потреблению жидкости, что позволило прогрессивно уменьшать количество внутривенно поступающих растворов. Применение противорвотных препаратов в 1-е сутки после операции являлось эффективной профилактикой послеоперационной тошноты и рвоты, что делало возможным начать раннее энтеральное потребление жидкости.

Ежедневное уменьшение объема внутривенных инфузий и увеличение энтерального потребления жидкости стимулировало раннее восстановление кишечной моторики. Отхождение газов наблюдалось через $45,8 \pm 11,3$ ч после операции, появление первого послеоперационного стула — через $73,4 \pm 25$ ч, что способствовало нормализации аппетита и питанию естественным путем уже на 3—4-е сутки после операции.

Современные исследования показывают, что избыточное количество инфузий может приводить к отеку кишечной стенки, угнетению перистальтики и в последующем — к несостоятельности анастомоза. Также оно отдалает сроки энтерального питания, вызывает слабость, головокружение, увеличение веса за счет накопления жидкости, тошноту, может привести к развитию пневмонии [12—14]. Особенно неблагоприятно введение избыточного объема у пациентов пожилого возраста в связи с развитием отеков, а также водно-электролитных изменений, что приводит к нарушению сердечной деятельности. Отдаление сроков энтерального питания у таких пациентов способствует усилению распада белка и снижению мышечной массы, приводящих к ослаблению пациента, задержке выздоровления и повышению риска послеоперационных осложнений [15].

Применение коллоидных растворов наряду с кристаллоидными эффективно восполняет потерю жидкости в ранний послеоперационный период. Однако необходимо учитывать, что гидроксипропилированные крахмалы, используемые в качестве коллоидных растворов, содержат натрий и хлор, поэтому их применение должно быть недлительным и в умеренных количествах. По нашему мнению, оптимальным является применение 500 мл 6% гидроксипропилированного крахмала в день операции и его отмена в последующие сутки. Объем кристаллоидных растворов не должен превышать 1000—1500 мл в день операции. Уменьшение объема внутривенно по-

Таблица 3

Изменение ЛИИ у прооперированных пациентов в зависимости от возраста

| Возраст, лет | ЛИИ на 2-е сутки | ЛИИ на 5-е сутки |
|--------------|------------------|------------------|
| Менее 40 | $2,2 \pm 1,5$ | $1 \pm 0,7$ |
| 41—60 | $2,5 \pm 1,9$ | $1,6 \pm 1,5$ |
| 61 и старше | $2,1 \pm 1,2$ | $0,8 \pm 0,6$ |

Таблица 4

ЛИИ у пациентов в зависимости от типа операции

| Тип операции | ЛИИ на 2-е сутки | ЛИИ на 5-е сутки |
|------------------------------|------------------|------------------|
| Сегментарная резекция | $1,6 \pm 1,1$ | $1,2 \pm 1,5$ |
| Гемиколэктомия | $2,9 \pm 1,5$ | $1,2 \pm 1,1$ |
| Колэктомия | $3 \pm 2,6$ | $1,1 \pm 0,9$ |
| Ликвидация концевых колостом | $2,1 \pm 0,8$ | $0,9 \pm 0,5$ |
| Симультанная операция | $1,8 \pm 1$ | $1,1 \pm 0,3$ |

ступающих растворов необходимо начинать в 1-е послеоперационные сутки при переносимости энтерального потребления жидкости. Инфузионную терапию следует прекращать, когда пациент начинает потреблять жидкую пищу, это, как правило, происходит на 2—3-и сутки после операции при использовании принципов «хирургии ускоренного выздоровления».

Таким образом, согласно программе «хирургии ускоренного выздоровления», уменьшенное количество внутривенно поступающей жидкости благоприятно влияет на общее самочувствие пациента, снижает риск развития водно-электролитных нарушений, возникновения периферических отеков, приводит к расширению энтерального потребления жидкости без отрицательных последствий для здоровья пациента. Энтеральное потребление жидкости, начатое как можно раньше после операции, способствует снижению объемов внутривенных инфузий, стимулирует перистальтику. Питание естественным путем уменьшает потерю мышечной массы, возникающую в результате хирургического вмешательства, снижает риск развития послеоперационных осложнений, повышает реабилитационные возможности пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham N., Albayati S. // *W. J. Gastrointest. Surg.*— 2011.— Vol. 3, № 1.— P. 1—6.
2. Zhuang C.-L., Ye X.-Z., Zhang X.-D., et al. // *Dis. Colon Rectum.*— 2013.— Vol. 56, № 5.— P. 667—678.
3. MacKay G., Fearon K., McConnachie A., et al. // *Br. J. Surg.*— 2006.— Vol. 93, № 12.— P. 1469—1474.
4. Futier E., Constantin J. M., Petit A., et al. // *Arch. Surg.*— 2010.— Vol. 145, № 12.— P. 1193—1200.
5. Schricker T., Carvalho G. // *Ann. Surg.*— 2005.— Vol. 241, № 1.— P. 194—197.
6. Holte K., Foss N. B., Andersen J., et al. // *Br. J. Anaesth.*— 2007.— Vol. 99, № 4.— P. 500—508.
7. Abraham-Nordling M., Hjern F., Pollack J., et al. // *Br. J. Surg.*— 2012.— Vol. 99, № 2.— P. 186—191.
8. Soop M., Carlson G. L., Hopkinson J., et al. // *Br. J. Surg.*— 2004.— Vol. 91, № 9.— P. 1138—1145.
9. Zhuang C.-L., Ye X.-Z., Zhang C.-J., et al. // *Dig. Surgery.*— 2013.— Vol. 30, № 3.— P. 225—232.
10. Williams E. L., Hildebrand K. L., McCormick S. A., et al. // *Anesth. Analg.*— 1999.— Vol. 88, № 5.— P. 999—1003.
11. Mythen M. G., Swart M., Acheson N., et al. // *Perioperative Med.*— 2012.— № 1.— P. 1—4.
12. Chopra S. S., Schmidt S. C., Fotopoulou C., et al. // *Anticancer Res.*— 2009.— Vol. 29, № 7.— P. 2799—2802.
13. Ren L., Zhu D., Wei Y., et al. // *W. J. Surg.*— 2012.— Vol. 36, № 2.— P. 407—414.
14. Adamina M., Kehlet H., Tomlinson G. A., et al. // *Surgery.*— 2011.— Vol. 149, № 6.— P. 830—840.
15. Verheijen P. M., Vd Ven A. W., Davids P. H., et al. // *Int. J. Colorectal Dis.*— 2012.— Vol. 27, № 4.— P. 507—511.

Поступила 17.02.2014.

PROGRAM FOR QUICK RECOVERY: APPROACHES TO INFUSION THERAPY IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

A. V. Vorobey, Yu. A. Semenova,
V. K. Tikhon, A. I. Kononovich

Objective. Determination of optimal volumes and quality of intravenous therapy of patients having been operated on the colorectum with fistulization as planned was the objective of the study.

Materials and methods. The outcomes of management of 60 patients having been operated on the colorectum because of malignant or benign diseases were studied. Segmental colon resections, colectomies or simultaneous surgeries were performed. The terms of the intestinal function restoration (the first passage of flatus, the first postoperative defecation), beginning of liquid intake, postoperative complications occurrence were assessed. The leukocytal intoxication index (LII) was calculated on Day 2 and Day 5 after the operation. Passage of flatus had been registered in 45.8±11.3 h, the first self-defecation — in 73.4±25 h after the operation. Postoperative complications were identified in 6 (10%) patients. LII was calculated considering the patient's age and the surgery kind. The LII values were within the norm elevating a bit on Day 2 after a major operation and normalizing on Day 5. Patients received infusion therapy (1477±42.8 ml) in the early postoperative period. In case of vomiting and incapacity to take food enterally the volume was increased up to 2000 ml. The intravenous therapy volume was increased up to 2500±353.6 ml after major simultaneous operations and it included 500 ml of 6% hydroxyethyl starch and 1000 ml of 0.9% sodium chloride. When numerous intravenous infusions were necessary the volume of 0.9% sodium chloride was increased up to 1500 ml and 500 ml of 5% glucoses was added.

Conclusion. Most patients could take liquid parenterally soon after the operation. It made possible reduce the liquid intravenous administration progressively. Infusions being less the postoperative complications level is lower, the fistula is healing better and the ability to take food enterally improves stimulating the intestinal movements.

Key words: infusion therapy, postoperative complications, operations on colon.

Адрес для корреспонденции:

Воробей Александр Владимирович.
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
223040, Минский р-н, а/г Лесной-1; сп. тел. (8-017) 265-22-13.



НАЦИОНАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ПО ПРОТИВОДЕЙСТВИЮ НЕИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Обсуждение разработки Национальной стратегии по противодействию неинфекционным заболеваниям стало темой встречи министра здравоохранения Василя Жарко и директора отдела неинфекционных заболеваний и укрепления здоровья на всех этапах жизни Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения доктора Гаудена Галеа. Об особенностях реализации данного проекта доктор Г. Галеа поведал журналу «Здравоохранение».

— В течение нескольких лет специалисты ВОЗ разрабатывали план борьбы с неинфекционными заболеваниями, который поддержали в странах Центральной и Восточной Европы, проявив заинтересованность в развитии этого направления в рамках национальных программ. Министерство здравоохранения Республики Беларусь также официально обратилось с просьбой оказать поддержку в разработке Национальной стратегии борьбы с неинфекционными заболеваниями, а также содействовать в проведении программ скрининга онкопатологии.

Республика Беларусь представляет большой интерес в плане поддержки со стороны ВОЗ, учитывая национальные особенности. Статистические данные указывают на то, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в Беларуси в 2 раза и более выше, чем в странах Европейского региона, особенно среди трудоспособного населения (с одной стороны, в этой группе отмечается высокий процент курильщиков, лиц, злоупотребляющих алкоголем, с другой стороны, они редко обращаются в учреждения здравоохранения). Вместе с тем отмечаются и положительные моменты: за последние 2—3 года значительно уменьшился уровень потребления спиртных напитков, снизилось количество сопутствующих заболеваний, которые могут быть обусловлены употреблением алкоголя. В Беларуси оказывают медицинскую помощь высокого уровня, наблюдается заинтересованность руководства страны, принимающего политические решения, в развитии системы здравоохранения.

— *Войдет ли в основу белорусской Национальной стратегии по противодействию неинфекционным заболеваниям разработанный ВОЗ документ?*

— План действий (один из них ориентирован только на Европейский регион, другой — на страны всего мира) включает в себя список мероприятий, которые с точки зрения затрат и эффективности являются наиболее предпочтительными для внедрения. Например, запрет или контроль рекламы спиртных напитков, увеличение цен на алкогольную продукцию или обеспечение целенаправленного ведения пациентов с хроническими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия). Эти мероприятия созвучны с целями (насчитывается 9 целей и 25 индикаторов), какие хотим достичь в итоге. В этом контексте будет актуальным исследование уровня потребления алкоголя в молодежной среде и среди взрослых.

Тесно сотрудничая с Министерством здравоохранения Республики Беларусь, мы оказываем помощь в процессе исследования таких факторов риска, как курение, употребление алкоголя, соли и недостаточная физическая активность. Также планируем провести оценку системы здравоохранения страны, чтобы выяснить, какие мероприятия на уровне первичной помощи сейчас оказываются и как можно совершенствоваться в этом направлении. Результаты проведенных исследований лягут в основу разработки национальной стратегии.

— *В каком качестве выступает ВОЗ?*

— Специалисты ВОЗ предлагают консультативную помощь. Мы предоставляем руководству страны последние сведения о факторах риска, помогаем адаптировать международные данные к национальному контексту и ситуации, а также делимся опытом по внедрению подобных проектов в других странах, причем не только в Европейском регионе, но и за его пределами. Уровень знаний национальных экспертов в Беларуси — высокий (доктор Г. Галеа в течение 3 лет в качестве эксперта консультировал белорусских коллег по многим вопросам. — *Прим. автора*), поэтому мы ожидаем, что ведущую роль в процессе разработки Национальной стратегии по противодействию неинфекционным заболеваниям



Рабочая группа ВОЗ во главе с Г. Галеа (на фото в центре)

ям в Беларуси займут национальные органы управления, мы же предоставим всю необходимую поддержку.

— Учитывая многолетний опыт, вы способны предположить, какие трудности могут возникнуть?

— Можно выявить несколько потенциальных препятствий для внедрения подобного плана. Во-первых, важна политическая приверженность к изменению ситуации. Типичные трудности возникают на этапе взаимодействия министерств и ведомств. Предполагаемые меры для уменьшения числа случаев неинфекционных заболеваний, как правило, затрагивают интересы получения дополнительной прибыли. К примеру, в странах, где отмечается высокий уровень потребления алкоголя, реализация спиртных напитков является высокодоходным бизнесом. В Беларуси достигнут прогресс в этом направлении, но глупо было бы полагать, что на этом можно остановиться.

Во-вторых, следует учитывать способность принять научно обоснованные данные об эффективности предлагаемых мероприятий. Врачи в силу психологии излишне полагаются на свой опыт, они на протяжении многих лет выполняли определенные манипуляции, поэтому очень сложно изменить манеру консультирования, ведения пациентов. Все согласны опираться на доказательные данные, полученные в области здравоохранения, многие утверждают,

что уже применяют их в своей практике. Когда же речь заходит о том, что согласно последним доказательным данным нужно несколько изменить врачебную тактику, медики упорно пытаются доказать неправоту экспертов.

Любое мероприятие в области здравоохранения должно опираться на доказательные данные о его эффективности. Нужно научиться взаимодействовать с другими ведомствами и министерствами, искать точки соприкосновения интересов. В этом и заключается главная сложность: суть не в том, чтобы разработать дополнительный документ, а добиться изменений в социальной области и здравоохранении.

Существуют и другие потенциальные барьеры, но я не хочу делать этот список длинным. Убежден, что все трудности будут преодолены, учитывая высокую приверженность и заинтересованность Министерства здравоохранения Республики Беларусь, высокий уровень знаний национальных экспертов. Наш стиль мышления — сохранять позитивный взгляд: все препятствия рассматривать как здоровый вызов для позитивных изменений, путь, который нужно преодолеть. Предпринятые общие усилия в конце концов приведут к тому, что в Беларуси снизится заболеваемость сердечно-сосудистой патологией, улучшится качество жизни пациентов.

Беседовала Татьяна Ясевич
Фото автора



РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Республика Беларусь относится к государствам с высоким уровнем заболеваемости раком шейки матки и смертности от данной патологии. В 2012 г. заболеваемость составила 17,7 случая на 100 тыс. женского населения (тот же высокий уровень отмечается в России, Польше, в странах Прибалтики). В Швейцарии и Финляндии заболеваемость не превышает 4 случаев на 100 тыс. женского населения, смертность — в 7 раз меньше, чем показатель в нашей республике. Участники круглого стола во главе с профессором С. А. Красным в редакции журнала «Здравоохранение» обсуждали возможности изменить ситуацию.

С. А. Красный, заместитель директора РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, доктор медицинских наук, профессор:

— В отношении рака шейки матки создалась уникальная ситуация: известны этиология и патогенез заболевания, знаем возбудитель, в арсенале врачей есть вакцина, разработанная программа скрининга... Как использовать эти возможности для снижения смертности и заболеваемости?

С. А. Мавричев, ведущий научный сотрудник отдела онкоматологии с онкогинекологической группой РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, кандидат медицинских наук:

— Рак шейки матки — патология, которая на 100% имеет вирусную этиологию, пусковым механизмом является вирус папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенного типа (сегодня известно 15 серотипов более чем из 100). Инфицирование женщин происходит при половом дебюте или позже. У 80% инфицированных срабатывает естественный иммунитет, вирус элиминируется из организма, но у 20% — ВПЧ внедряется в эпителий шейки матки, его персистенция в последующем и является причиной возникновения изменений, которые приводят к развитию рака.

Установлено, что с момента первичного инфицирования до клинической манифестации в среднем проходит 7—15 лет. То есть в 10-летний промежуток мы можем выявить изменения, обуславливающие развитие рака шейки матки, предотвратить прогрессирование патологического процесса. С 1979 г. в нашей стране действует система профилактических осмотров (ежегодно каждая женщина должна проходить цитологическое исследование). В свое время это позволило снизить онкогинекологическую заболеваемость, но сегодня данная система исчерпала себя. Мы подошли к тому пределу, когда заболеваемость раком шейки матки медленно, но верно растет, а смертность невозможно снизить, она остается приблизительно на одном уровне.

Известны две стратегии: первичная и вторичная профилактика рака шейки матки, которая позволяет ставить амбициозные задачи (в том числе в ближайшем будущем победить это заболевание). Первая стратегия (известна с 60-х годов прошлого века) — это вторичная профилактика — скрининг, при правильной организации процесса возможно предотвратить развитие рака шейки матки у 4 из 5 женщин. Вторая (молодая, но уже показавшая свою эффективность) — это вакцинация.

С. А. Красный:

— Какие особенности имеет возбудитель вируса папилломы человека в Беларуси, что отличает ВПЧ в других странах?

В. Ф. Еремин, зав. лабораторией вирусологии РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, доктор медицинских наук, профессор:

— Результаты проведенных исследований последних 2 лет, в ходе которых секвенировали 16-й, 18-й, 45-й, 31-й генотипы (они вносят значимый вклад в развитие рака шейки матки), показали, что в республике циркулируют в основном «местные» варианты вируса, которые отличаются от распространенных в странах Азии, Европы и США, в основном доминирует 16-й генотип ВПЧ.

За 2 года только в нашей лаборатории было исследовано 1465 урогенитальных образцов (1080 женщин проходили ежегодный осмотр в поликлинике), в 52,2% случаев выявили ВПЧ высокого онкогенного риска. Оговорюсь, что это данные только по одному медицинскому учреждению. Для повышения эффективности диагностики необходимо тщательное внимание уделять качеству забора материала на исследование, поскольку во многом это определяет и конечный результат.

Принимая во внимание масштабы проблемы, учитывая современные возможности системы здравоохранения в целом, могу сказать, что вакцинация просто необходима. Сегодня в распоряжении врачей две вакцины: бивалентная (против 16-го и 18-го типов ВПЧ) и квадριвалентная (против 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов), причем отмечены перекрестные реакции в отношении других генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска.

Такой высокий процент выявляемости онкогенного вируса дает все основания включить вакцинацию против ВПЧ в Национальный календарь профилактических прививок. Причем нужно использовать обе вакцины, не отдавая предпочтение какой-то одной (наблюдая в динамике женщин, привитых против данной вирусной инфекции, спустя время (5—7—10 лет) будет возможность оценить эффективность препаратов и вакцинации в целом).

С. А. Красный:

— Кого целесообразно вакцинировать, какой возраст женщин рекомендуют зарубежные коллеги?

С. Е. Шелкович, главный внештатный онкогинеколог Минздрава Республики Беларусь, доцент кафедры онкологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— В Европе и Америке принято включать в программу вакцинации женщин не старше 26 лет, лучше всего вакцинировать девушек до полового дебюта. В Нидерландах проведен расчет математической модели результативности иммунизации: подсчитано, что вакцинация 13-летних девочек позволит снизить риск развития рака шейки матки на 64%, а 30-летних женщин — только на 17%. Целесообразно включать в подобные проекты девочек в возрасте 9—13 лет.

С. А. Мавричев:

— Во многих странах вакцинацию проводят на государственном уровне. Результаты многочисленных исследований с участием десятков тысяч женщин показали, что вакцина безопасна. Наибольшая эффективность наблюдается у девушек, привитых до начала половой жизни (возникает напряженный иммунитет, который, по математическим расчетам, может сохраняться в течение 25 лет и более).

С. Е. Шелкович:

— Действительно, вакцина действует достаточно долго: напряженный иммунитет сохраняется свыше заявленного производителем периода. В ходе исследования по определению сроков ревакцинации выявлено, что в этом нет необходимости, так как при провокационных тестах в отсроченные сроки организм привитых женщин отвечает выбросом в кровь

антител, то есть иммунологический ответ сохраняется после вакцинации длительно.

С. А. Красный:

— Где в нашей республике можно пройти вакцинацию, какие условия?

О. Л. Кудина, главный внештатный детский гинеколог Минздрава Республики Беларусь, ассистент кафедры акушерства, гинекологии БелМАПО, кандидат медицинских наук:

— Прививку можно сделать в прививочном кабинете в любом районном или областном центре, крупном городе... В 2013 г. в нашей республике 1117 женщин иммунизированы против ВПЧ.

Нужно сузить круг обсуждаемых вопросов, не стоит изобретать колесо. Есть международный опыт успешной вакцинации, причем в других странах иммунизация против ВПЧ за государственный счет не практикуется. Следует отметить, что вакцина против ВПЧ включена в Национальный календарь профилактических прививок в 2010 г., просто она не внесена в число обязательных, осуществляемых за счет государства (это вакцина выбора).

Оптимальный возраст регламентирован, подтвержден в ходе многочисленных исследований, подсчитаны прогностические результаты с учетом вероятной длительности иммунитета. Рекомендовано проводить вакцинацию за 1,5 года до полового дебюта, что трудно просчитать, поэтому как оптимальный возраст заявлен период 9—12 лет.

Сегодня «хромает» информированность населения. Не существует никаких препон для тех, кто знает и хочет пройти вакцинацию на платной основе. В первую очередь, информационную работу должны проводить педиатры, терапевты, врачи общей практики. Педиатры как никто другой находятся в тесной связи с контингентом, который нужно охватить вакцинацией. Сегодня просто необходимо активизировать работу в средствах массовой информации (показательны примеры эффективного взаимодействия по вопросам ВИЧ-инфекции, туберкулеза), использовать опыт экспертов ВОЗ, ЮНИСЕФ.

С. А. Мавричев:

— Решение должно быть принято на государственном уровне. К примеру, в Великобритании начали вакцинировать и мальчиков, поскольку получены доказательства, что ВПЧ в 40% случаев является причиной развития опухоли головы и шеи, в 90% — рака анального канала. Англичане считают подобные меры экономически оправданными.

Т. Ф. Мигаль, заместитель начальника Главного управления организации медицинской помощи Минздрава Республики Беларусь:

— Коллеги, давайте не будем отрываться от действительности. В Национальном календаре профилактических прививок предусмотрено 12 позиций, в последнее время добавлено еще 5, выполняемых с учетом эпидситуации. Существуют и другие злободневные инфекции, к примеру, менингококковая, ротавирусная... Будет ли вакцинация платной или за счет государства, решат руководство и эксперты... Сегодня, обсуждая эту тему, важно определить оптимальный возраст для проведения иммунизации, какую вакцину предпочесть, по какой стоимости, предложить схему иммунизации и выяснить необходимость ревакцинации...

С. А. Красный:

— Сколько сегодня стоит вакцина?

О. В. Гриневич, начальник департамента госпитальных онкологических препаратов и вакцин GlaxoSmithKline в Республике Беларусь:

— Изначально стоимость одной вакцины в Беларуси составляла 100 долларов, сегодня компания «GlaxoSmithKline» снизила цену до 62 долларов. Отмечу, что для двукратного использования одобрена только вакцина нашей компании.

Нужно понимать, что цена на препарат станет ниже в случае принятия программы государственной поддержки.

Е. О. Зайцев, руководитель Регионального бюро ВОЗ в Беларуси:

— Позвольте сделать два замечания. Во-первых, нужно проанализировать соотношение стоимости вакцины и экономического эффекта. Большинство стран пришли к выводу, что оправданно вакцинировать население бесплатно, что иммунизация против ВПЧ должна входить в пакет услуг.

Второй момент — стоимость. Прогнозируемая цена на препарат с каждым годом будет падать, соответственно в ходе переговоров на большие поставки можно говорить о снижении стоимости вакцины для Беларуси.

С. Е. Шелкович:

— Девочки — это первичная целевая группа (9—13 лет, ранее не инфицированные ВПЧ), иммунизация которых может быть включена в прививочные календари и осуществляться за государственный счет, остальные лица женского пола более старшего возраста — это вторичная целевая группа, вакцинация которых может быть проведена по желанию и за счет женщины.

Т. Ф. Мигаль:

— Недавно в Санкт-Петербурге проходила Межпарламентская Ассамблея стран СНГ, на заседании которой в том числе коснулись и действующих национальных календарей профилактических прививок. Затронули также аспекты проведения вакцинации против ВПЧ. Будет разумно учесть опыт коллег, определить, в каком возрасте оптимально иммунизировать подлежащую категорию населения, посчитать, сколько человек предстоит вакцинировать в каждом регионе. Если будет принято положительное решение, созданная рабочая группа подготовит технико-экономическое обоснование вакцинации против ВПЧ. Тогда предпринимаемые меры по профилактике онкологических заболеваний будут иметь стоимостную оценку, можно будет оценить эффективность, сопоставить затраты и полученные результаты.

В. С. Караник, главный внештатный онколог Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, главный врач Минского городского клинического онкологического диспансера, кандидат медицинских наук:

— Полностью согласен. Вакцинация против ВПЧ — это вопрос, в решении которого следует опираться на мнение экспертов, так как пилотные проекты будут малоинформативны только по той простой причине, что первый эффект мы сможем увидеть только через 15—20 лет. Предстоит все детально продумать и просчитать.

Еще один момент. В литературе появились данные, что вакцинация уже инфицированных женщин увеличивает риск развития тяжелой дисплазии шейки матки. Этот вопрос нельзя сбрасывать со счетов. Если мы вакцинируем женщину после полового дебюта, нужно обязательно провести исследование, которое подтвердит или исключит наличие вируса. Агрессивная «рекламная» компания, призывающая вакцинироваться всем женщинам поголовно, может даже нанести вред.

С. Е. Шелкович:

— Уже имеющееся инфицирование женщины не является противопоказанием к ее вакцинации. В инструкции препарата указано, что нет необходимости определять вирусную нагрузку пациентки и идентифицировать вирусы, так как на протяжении жизни женщина может заразиться неоднократно. Вакцина не является лечебной. Прививка обеспечивает профилактику только последующего после ее применения инфицирования.

Т. Ф. Мигаль:

— Таким образом, наше медицинское сообщество едино во мнении, что вакцинировать девочек необходимо до поло-

вого дебюта, в отношении иммунизации женщин нужно изучить зарубежный опыт, проанализировать ситуацию, взвесить все за и против... Необходимо прийти к единому мнению, которое станет основой единой стратегии. Команда экспертов должна провести тщательный анализ, учитывая неоднозначность вопроса, взвесить все «за» и «против», представить объективную картину. То же касается и скрининга.

В. С. Караник:

— В нашей стране созданы все предпосылки для создания оптимального соотношения. Мы делаем ставку на скрининг взрослого женского населения, что является одним из методов профилактики развития рака шейки матки, а также планируем вакцинировать девочек, что не вызывает сомнений в эффективности и правильности предпринимаемых мероприятий. Запуская двойной механизм воздействия, мы сможем добиться существенного снижения уровня онкогинекологической заболеваемости и смертности в республике.

Е. О. Зайцев:

— Сейчас мы говорим о вакцинации, о «высоких» технологиях, создатели которых удостоены Нобелевской премии, но нельзя все-таки забывать о «низких» технологиях, имею в виду первичную профилактику. Следует помнить о таких простых вещах, как информирование населения: с экранов телевизоров, со страниц газет, журналов, в статьях, размещенных в интернете, мы должны просвещать людей, скажем, призывать пользоваться средствами индивидуальной защиты при вступлении в половой контакт, понятно и доступно рассказывать об этиологии заболевания, способах передачи вируса. Это работает. Пусть даже кому-то это покажется скучным и неинтересным по сравнению с вопросами, которые мы обсуждаем сегодня за круглым столом. Информирование населения дает результаты. Нельзя эти методы сбрасывать со счетов.

С. А. Маевичев:

— Приведу пример Израиля, где распространен свободный образ жизни, но отмечается крайне низкий уровень заболеваемости раком шейки матки. В этой стране эффективным методом профилактики распространения вируса явилось обрезание. Поскольку ВПЧ-носительство у обрезанных мужчин в три раза ниже, чем у необрезанных, в США также пришли к выводу о целесообразности обрезания мальчиков вне зависимости от вероисповедания.

С. А. Красный:

— Вернемся к теме дискуссии. Рассмотрим патогенез заболевания. Что происходит, когда вирус попадает на слизистую оболочку шейки матки?

С. А. Маевичев:

— Вирус папилломы человека внедряется в эпителий шейки матки и вызывает ряд морфологических изменений: цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) или диспластические изменения (классификация ВОЗ). Целесообразно использовать обе классификации.

В случае, когда развивается ЦИН-I (наблюдают часто у девочек спустя год—два после полового дебюта), может работать иммунитет, как правило, заболевание проходит самостоятельно, поэтому не требуется специфическое лечение, пациентки наблюдаются у врача в течение 12—24 месяцев. Если же персистенция вируса продолжается, нарастают патологические изменения, то развивается ЦИН высокого риска (ЦИН-II и -III), умеренная или тяжелая дисплазия, рак *in situ*. Существуют стандарты лечения рака шейки матки. Сегодня мы делаем ставку на органосохраняющее и щадящее лечение женщин репродуктивного возраста. В республике в рамках научно-исследовательской работы предложены методики, благодаря которым женщина сохраняет фертильность, несмотря на рак шейки матки I стадии, способна зачать и благополучно родить ребенка.

Скрининг направлен на выявление патологических изменений на ранних этапах, когда можно использовать малые инвазивные вмешательства, чтобы удалить патологические очаги, тем самым предотвратить развитие рака шейки матки, при этом сохранить функцию. Повторюсь, что от момента инфицирования до клинического проявления рака проходит не менее 10 лет. Тем не менее нередки случаи, когда мы выявляем рак шейки матки III стадии у женщины, которая в силу профессиональной деятельности обязана проходить ежегодный медосмотр.

С. А. Красный:

— Думаю, основная причина заключается в отсутствии жесткой системы электронного учета. Мы оперируем усредненными данными (одна женщина проходит осмотр гинеколога 2—3 раза в год, другая — ни разу, а в среднем...).

С. А. Маевичев:

— Я к тому и веду: отмечаются нарушения проведения профилактического осмотра на каждом этапе: качество забора материала, невозможность осуществления аудита (как правило, стекла с образцами, принятыми за норму, уничтожаются)... Много моментов могу назвать, но в итоге все эти «недоработки» приводят к низкой эффективности профилактики рака шейки матки.

Т. Ф. Мигаль:

— Действительно, аудит мы проводим на уровне экспертных комиссий по онкозапушенности, разбираем каждый случай, учимся на допущенных ошибках в части диагностики и лечения, но изменить ситуацию в далеко зашедшей стадии заболевания, как могли бы на этапе скрининга, уже не можем. Скрининг онкологических мероприятий тесно входит в нашу жизнь как ранний метод диагностики заболеваний, когда реально и прежде всего эффективно можно помочь пациенту с угрозой развития онкологической патологии или на ранних стадиях ее проявления.

С. А. Маевичев:

— Согласно современным требованиям при проведении скрининга должна быть определена целевая популяция (рекомендовано включать женщин в возрасте от 25—30 до 60—65 лет). Необходимо установить скрининговый интервал. Еще в 80-х годах прошлого века зарубежные ученые провели когортные исследования, в ходе которых пришли к выводу, что ежегодный скрининг не оправдан. По мнению ученых, оптимальный скрининговый интервал — 3—5 лет (отмечается снижение риска развития рака шейки матки на 87%). Таким образом, здоровые, не предъявляющие жалоб женщины каждые 3—5 лет должны сдавать определенный набор анализов и в зависимости от ответа возвращаться к рутинному скринингу или проходить динамическое наблюдение у врача-гинеколога и дополнительное обследование.

До недавнего времени в качестве скринингового метода использовали окраску мазков по Папаниколу, цитологическое исследование, эффективность которого научно доказана. Жидкостная цитология, получившая сегодня широкое распространение, позволяет улучшить качество диагностики окраски по Папаниколу до 80%. Специальным инструментом образец ткани шейки матки погружают в специальную среду, процесс полностью автоматизированный, что минимизирует ошибки, списываемые на «человеческий фактор».

В странах Европы пошли еще дальше. К примеру, в Англии уже применяют первичную ВПЧ-диагностику, в ходе которой определяют ВПЧ-негативных и ВПЧ-положительных женщин. В случае наличия в организме пациентки вируса делают ПАП-тест. Алгоритм эффективного скрининга также подразумевает длительное хранение стекол с образцами, рассмотрение группой экспертов каждого случая рака шейки матки.

С. Е. Шелкович:

— Закупить новое оборудование по приготовлению микропрепаратов для цитологического исследования, обучить цитологов новым методикам окраски — работа не одного года, к тому же потребует больших финансовых средств. Успех скрининга зависит не только от вида окраски стекол, но прежде всего от охвата методом хотя бы 80% женского населения. Примером менее успешного применения новых методик окраски при цитологическом скрининге является Норвегия, когда на фоне использования окраски мазков по Папаниколу не отмечено положительной динамики по снижению заболеваемости раком шейки матки. Все объясняется отсутствием в Норвегии организованной системы учета женского населения и системы приглашений пациенток на исследование. Согласно, нужно внедрять ПАП-тест, параллельно закупать аппаратуру, учить цитологов новым методикам, но начинать необходимо с организации: определить когорту женщин, дать четкие рекомендации, наладить систему вызовов пациенток и учета результатов, установить, какие специалисты за какой участок работы отвечают...

В. С. Караник:

— Согласен с предыдущими выступающими. В ближайшей перспективе мы должны перейти на использование ПАП-теста, желательно с применением жидкостной цитологии, так как минимизирован человеческий фактор. Жидкостная цитология позволяет получать стандартизированный мазок, но процесс очень дорогой. Чтобы не допустить траты бюджетных средств впустую, в Минске планируется протестировать программу по контролю за скрининговыми мероприятиями (в качестве первопроходцев выступит 34-я городская поликлиника). При первичном обращении к специалистам поликлиники женщины из группы скрининга, не прошедшей цитологическое исследование в текущем году, на мониторе компьютера врача появляется сигнальное сообщение. Чтобы исключить возможность искажения статистики или введения недостоверной информации, программа подразумевает отображение номера цитологического исследования.

Несколько слов скажу и о качестве забора материала. На базе онкодиспансера города все акушерки смотровых кабинетов и значительное число акушеров-гинекологов прошли учебу, в ходе которой уделяли непосредственное внимание правилам забора материала. С помощью сотрудников цитологической лаборатории проанализировали результатив-

ность учебы. На повторное обучение приглашаем специалистов женских консультаций, где превышен среднегородской уровень неинформативности мазков. То есть в организационном плане мы продвинулись вперед, думаю, что сможем безболезненно поэтапно перейти на современные методы скрининга.

Е. О. Зайцев:

— При внедрении популяционного скрининга следует использовать все возможные формы работы с населением: это может быть и смс-рассылка, и письмо, четкость и аргументированность доводов которого не позволят женщине игнорировать предложение посетить лечебно-профилактическое учреждение и пройти обследование. Определить группу женщин и особенности их психологии поможет социологическое исследование, важность которого также нельзя переоценивать.

Т. Ф. Мизаль:

— Модернизация лабораторий, внедрение новых методик исследований, подготовка специалистов, которые переходят на совершенно новый уровень знаний, пересмотр нормативной базы способствуют повышению качества исследований. Женщины могут быть полностью уверены, что после посещения врача-гинеколога они не только получают консультацию, но и адекватный результат, качество обследования. Главное, чтобы была заинтересованность в своем здоровье.

С. А. Красный:

— По статистике, ежегодно в нашей стране насчитывают порядка 900 человек с инвазивной формой рака шейки матки (все эти случаи регистрируют в канцер-регистре республики), еще около 1000 — с раком *in situ* (предраковое состояние). Это женщины, которым сегодня мы в состоянии реально помочь. Для этого, во-первых, необходимо расширить показание для вакцинации против ВПЧ (в ближайшее время будет создана рабочая группа, которая предложит рекомендации и разработает программу для утверждения руководством Министерства здравоохранения и страны). Во-вторых, запустить скрининговую программу (этим вопросом уже активно занимается команда специалистов, работа которых в ближайшее время даст первые результаты). Эти мероприятия позволят значительно сократить заболеваемость и смертность от рака шейки матки, что, собственно, и требуется.

*Подготовила Татьяна Ясевич
Фото автора*

РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Савичева А. М. Вакцинация и скрининг: интеграция стратегий профилактики рака шейки матки: Материалы 4-го Международного научного конгресса «Оперативная гинекология — новые технологии» / А. М. Савичева, Е. В. Шипицына // Журн. акушерства и женских болезней.— 2009.— Т. 58, № 5.— С. 90—91.

Коколина В. Ф. Профилактика и лечение папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей (обзор литературы) / В. Ф. Коколина, О. С. Бычкова // Репродуктивное здоровье детей и подростков.— 2010.— № 2.— С. 55—66.— Библиогр.: 43назв.

Минкина Г. Н. Зачем нужна плановая вакцинация девочек-подростков против вируса папилломы человека? / Г. Н. Минкина // Вопр. совр. педиатрии.— 2011.— Т. 10, № 1.— С. 106—110.

Уварова Е. В. Рак шейки матки — не детская болезнь / Е. В. Уварова, З. Х. Кумыкова // Педиатрич. фармакология.— 2009.— Т. 6, № 3.— С. 29—35.

Sawaya G. F. Вакцинация против вируса папилломы человека — больше ответов, больше вопросов / G. F. Sawaya, K. Smith-McCune // Рус. мед. журн.— 2010.— Т. 18, № 15.— С. 948—949.— Библиогр.: 13 назв.

*Подготовила Гололоб Наталья Дмитриевна,
главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ,
т. 226-21-56; e-mail: NGololob@rsml.med.by.*



ПИТАТЕЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД И В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Современные возможности энтерального питания в плановой и экстренной хирургии для минимизации послеоперационных осложнений как у детей, так и взрослых обсуждали участники Республиканской научно-практической конференции «Нутритивная поддержка в периоперационный период и критических состояниях», прошедшей 25 февраля 2014 г. в БелМАПО. Данное мероприятие стало логичным продолжением разговора, начатого в октябре 2013 г. в ходе дискуссии за круглым столом в редакции журнала «Здравоохранение» (см. статью «Проблемы энтерального питания у соматически ослабленных пациентов» в № 12 2013 г.).

Как отметили организаторы и участники конференции, энтеральное питание является одним из важнейших элементов программы ускоренного выздоровления после хирургического вмешательства, разработанной около 15 лет назад в Дании и широко внедренной сегодня во всем мире. Белорусские хирурги пока мало знакомы с этой программой, но активно перенимают опыт коллег из других стран.

В ходе конференции основательный доклад представил авторитетный в странах СНГ и Европы специалист по вопросам питательной поддержки, профессор НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Ю. Н. Лященко, который подробно рассказал о роли пептидов в энтеральном питании. На организационных аспектах программы ускоренного выздоровления в периоперационный период остановился в своем докладе заведующий кафедрой хирургии БелМАПО профессор А. В. Воробей. Опыт введения раннего энтерального питания и принципы «fast-track surgery» в абдоминальной хирургии изложил в своем выступлении руководитель РНПЦ трансплантации органов и тканей Минздрава Республики Беларусь О. О. Руммо. Вопросы раннего энтерального питания также осветила доцент кафедры

анестезиологии и реаниматологии БелМАПО О. И. Светлицкая. Опыт ведения пациентов после выполненной панкреатодуоденальной резекции поделилась О. А. Чугунова, которая представляла отделение интенсивной терапии и реанимации 9-й ГКБ Минска. Выступающие не ограничились банальной презентацией, они четко отвечали на вопросы из зала, коих оказалось немало.

Поскольку тема энтерального питания носит междисциплинарный характер, в ходе конференции выступали не только хирурги, но и представители смежных специальностей. Заместитель директора Белорусского детского хосписа, главный внештатный специалист по паллиативной помощи детям Минздрава Республики Беларусь Е. Г. Вайнилович озвучила подходы к питанию детей с умеренным дефицитом массы тела. Главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава Республики Беларусь Ю. В. Горгун остановилась на особенностях энтерального питания при воспалительных заболеваниях кишечника.

Как оценить нутритивный статус у пациентов перед операцией по трансплантации печени, рассказал А. Е. Щерба, представлявший РНПЦ трансплантации органов и тканей. Доцент кафедры детской анестезиологии и реаниматологии БелМАПО Л. Л. Миронов представил доклад о питательной поддержке детей после абдоминальных операций. Опыт ведения недоношенных детей с развившимся некротическим энтероколитом поделился с коллегами заведующий отделением интенсивной терапии и реанимации Республиканского детского хирургического центра В. И. Волков. Особенности проведения чрескожной эндоскопической гастроеюностомы у детей осветил в своем докладе заведующий отделением реанимации Детской инфекционной клинической больницы Минска М. Д. Очеретний. Опыт питательной поддержки пациентов с черепно-мозговой травмой представил коллега из Гомельского государственного медицинского университета Э. З. Дундаров.

Все участники конференции пришли к выводу, что применение принципов хирургии быстрого выздоровления позволяет начинать энтеральное питание как можно раньше после проведения оперативного вмешательства, что способствует раннему восстановлению пациентов, снижает уровень послеоперационных осложнений и благоприятно влияет на течение послеоперационного периода.

Подготовила Татьяна Ясевич
Фото автора



Ю. Н. Лященко, О. О. Руммо



Вопрос из зала



Отвечает главный правовой инспектор труда Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения Т. П. Диско.

• Обязан ли наниматель перевести беременную женщину на «легкий труд»?

— В Трудовом кодексе (ТК) Республики Беларусь понятие «легкий труд» отсутствует. Законодательством предусмотрен перечень легких видов работ для лиц в возрасте от 14 до 16 лет, установленный Постановлением Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь № 144 от 15.10.2010.

Анализ ч. 1 ст. 264 ТК Республики Беларусь показал, что «легкий труд» означает более легкую работу и работу, при которой исключается воздействие вредных и (или) опасных производственных факторов.

Следовательно, более легкой для беременной считается работа, требующая меньшего физического усилия без воздействия неблагоприятных факторов. Из производственного процесса должны быть исключены: операции, связанные с подъемом предметов труда выше уровня плечевого пояса, подъемом предметов труда с пола; работы на конвейере с принудительным ритмом работы, сопровождающиеся нервно-эмоциональным напряжением; работы, связанные с воздействием возбудителей инфекционных, паразитарных и грибковых заболеваний. Беременная не должна трудиться в условиях воздействия инфракрасного излучения, резких перепадов барометрического давления и т. д.

Состояние беременности само по себе не является основанием для перевода на «легкий труд». Основанием будет соответствующее медицинское заключение, то есть наниматель самостоятельно без наличия медицинского заключения о необходимости перевода на более легкую работу не вправе перевести беременную на другую должность, так как в такой ситуации возможен перевод только в порядке, предусмотренном ст. 30 ТК Республики Беларусь (с согласия работника).

Специальные требования к условиям труда женщин в период беременности содержатся в санитарных правилах и нормах СанПиН 9-72-98 «Гигиенические требования к условиям труда женщин», утвержденных постановлением Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь № 12 от 25.03.1999 «О введении в действие санитарных правил и норм».

Перевод беременной на более легкую работу носит временный характер, то есть является разновидностью временного перевода, следовательно, запись в трудовую книжку не вносится.

До решения вопроса о предоставлении беременной в соответствии с медицинским заключением другой работы, более легкой и исключающей воздействие вредных и (или) опасных производственных факторов, она подлежит освобождению от работы с сохранением среднего заработка за все пропущенные вследствие этого рабочие дни за счет нанимателя.

Женщина в период беременности не подлежит увольнению по ст. 42 п. 2 ТК Республики Беларусь, если наниматель в соответствии с медицинским заключени-

ем не может предоставить другую работу, более легкую и исключающую воздействие вредных и (или) опасных производственных факторов, а лишь освобождается от работы с сохранением среднего заработка за все пропущенные вследствие этого рабочие дни.

• Как правильно исчислять рабочий год работников, которые приступают к работе после отпуска по уходу за ребенком до достижения им возраста 3 лет?

— Согласно ст. 165 ТК Республики Беларусь, если сумма периодов, включаемых в рабочий год, меньше 12 полных календарных месяцев, окончание рабочего года работника сдвигается на недостающее время. Так, прогулы, длительные отпуска без сохранения заработной платы, отпуск по уходу за ребенком до 3 лет и др. в рабочий год не включаются. Окончание рабочего года работника сдвигается (рассчитывается) на соответствующее число календарных дней.

Алгоритм исчисления рабочего года с учетом требований ст. 165 ТК Республики Беларусь демонстрирует следующий пример.

Трудовой отпуск работником за рабочий год с 23.07.2008 по 22.07.2009 был использован полностью.

1. Определяем количество календарных дней (к. д.) со дня начала рабочего года до дня начала отпуска по уходу за ребенком до достижения им возраста 3 лет, поскольку именно этот период относится к фактически отработанному времени: с 23.07.2009 по 07.03.2010 — 228 к. д.

2. Определяем количество к. д., которое необходимо добавить к дате выхода работника из социального отпуска по уходу за ребенком до достижения им возраста 3 лет для последующего определения даты окончания рабочего года. Для этого из продолжительности календарного года вычитаем количество к. д. со дня начала отпуска по уходу за ребенком до достижения им возраста 3 лет: 365 к. д. – 228 к. д. = 137 к. д.

3. Определяем дату окончания рабочего года, за который работнику предоставят трудовой отпуск по окончании отпуска по уходу за ребенком до достижения им возраста 3 лет. Для этого к дате выхода из указанного отпуска прибавляем недостающее количество фактически отработанных дней: 17.07.2011 + 137 к. д. = 30.11.2011.

4. Полученная дата (30.11.2011) является датой окончания рабочего года, за который работнику должны были предоставить трудовой отпуск.

Со следующего за полученной датой дня (01.12.2011) и начинается новый рабочий год, который исчисляется с 01.12.2011 по 30.12.2012, следующий рабочий год исчисляется с 01.12.2012 по 30.12.2013 и т. д.

Смещение рабочего года отражается нанимателем в распоряжении (приказе) на основании докладной записки работника кадровой службы нанимателя, в которой должны быть указаны все обстоятельства, в связи с которыми возникла необходимость смещения рабочего периода.

• Имеет ли наниматель право привлечь к работе в ночное время, женщину, имеющую ребенка в возрасте 4 лет?

— В ТК Республики Беларусь правовому регулированию рабочего времени посвящена отдельная гл. 10.

Кроме этого, положения, затрагивающие использование рабочего времени, содержатся и в других главах ТК Республики Беларусь, в частности в гл. 19 «Особенности регулирования труда женщин и работников, имеющих семейные обязанности» и др.

Законодательством защищены категории работников, которых нельзя привлечь к выполнению определенных работ. В первую очередь это связано с особым положением этих работников — социальной уязвимостью, необходимостью осуществления ими ухода за детьми и т. д.

Ограничения по привлечению к работе действуют на следующие категории работников: женщины, беременные женщины, женщины с детьми до 1,5 года; женщины с детьми до 3 лет; женщины с детьми до 14 лет (с детьми-инвалидами — до 18 лет); инвалиды; работники моложе 18 лет (с 16 лет); работники моложе 18 лет (с 14 лет).

В соответствии со ст. 263 ТК Республики Беларусь запрещается привлечение к работам в государственные праздники, праздничные дни, установленные и объявленные Президентом Республики Беларусь нерабочими, а также в выходные дни; к сверхурочным работам и направлению в служебную командировку беременных и женщин, имеющих детей в возрасте до 3 лет.

Что касается работы в ночное время (с 22.00 до 6.00), то она запрещена ст. 263 ТК Республики Беларусь только для беременных. Для женщин, воспитывающих детей в возрасте до 3 лет, работа в ночное время допускается с их письменного согласия.

Также женщины, имеющие детей в возрасте от 3 до 14 лет (а также ребенка-инвалида в возрасте до 18 лет), могут привлекаться к перечисленным работам (в том числе к ночным) только с их письменного согласия. Следовательно, женщина может быть привлечена к ночным работам при условии, что выразит свое согласие письменно, в виде заявления.

Из вышесказанного следует, что отказ женщины, имеющей ребенка в возрасте 4 лет, от работы в ночное время ни при каких обстоятельствах не может рассматриваться как нарушение трудовой дисциплины.

Отказ от работы в ночное время женщин, воспитывающих детей в возрасте от 3 до 14 лет, не может рассматриваться как нарушение трудовой дисциплины, если их согласие не выражено в форме заявления о привлечении к таким работам, при ознакомлении с приказом и графиком работ.

Также отказ от работы в ночное время ни одной из представительниц вышеперечисленных категорий ра-

ботников не может рассматриваться как нарушение трудовой дисциплины и в том случае, когда на ночное время приходится только часть рабочего дня.

• Имеет ли право наниматель не продлить трудовые отношения с работником, если ранее было достигнуто соглашение об их продлении?

— Законодательством предусмотрена обязанность для каждой из сторон контракта уведомить другую сторону о своем решении продолжить или прекратить трудовые отношения (ч. 3 п. 1—1 Указа Президента Республики Беларусь № 180 от 12.04.2000 «О порядке применения Декрета Президента Республики Беларусь от 26 июля 1999 г. № 29» (далее — Указ №180)).

Контракт как один из видов срочного трудового договора может быть прекращен с истечением срока, на который он заключался. Не прекращаются трудовые отношения в случаях, если стороны договорились о продлении контракта в пределах его максимального срока действия (5 лет) (ч. 1 п. 1—1 Указа № 180, п. 2 ч. 1 ст. 17 ТК).

Законодательством обязанность уведомить о прекращении либо продолжении трудовых отношений возложена на обе стороны: и на нанимателя, и на работника. Так, каждая из сторон не позднее чем за 1 мес до истечения срока его действия письменно предупреждает другую сторону о решении продолжить или прекратить трудовые отношения (ч. 3 п. 1—1 Указа №180). Коллективным договором организации, контрактом, заключенным с работником, или иными локальными нормативными правовыми актами наниматель может устанавливать иной (большой) срок предупреждения. В этом случае стороны обязаны соблюдать данный срок.

В случае, если между нанимателем и работником было достигнуто новое соглашение о продлении контракта с соблюдением сроков, установленных законодательством, то достигнутое соглашение в одностороннем порядке не может быть прекращено.

В одностороннем порядке по инициативе нанимателя контракт может быть расторгнут только в случаях, предусмотренных в законодательстве, например в случае прогула (в том числе отсутствия на работе более 3 ч в течение рабочего дня) без уважительных причин (ст. 42 п. 5 ТК Республики Беларусь), появления на работе в состоянии алкогольного, наркотического или токсического опьянения, а также распития спиртных напитков, употребления наркотических средств или токсических веществ в рабочее время или по месту работы (ст. 42 п. 7 ТК Республики Беларусь) и в других (ст. 47 п. 2 ТК Республики Беларусь).



ИВАН ИВАНОВИЧ КАНУС (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Исполнилось 80 лет Ивану Ивановичу Канусу — одному из основателей белорусской анестезиологии и реаниматологии, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Республики Беларусь.

И. И. Канус родился 2 мая 1934 г. в крестьянской семье в д. Рыболово Дятловского района Гродненской области.

После окончания Барановичского медицинского училища проходил службу на военно-морском флоте. В 1964 г. окончил Гродненский государственный медицинский институт и был направлен на работу в НИИ онкологии и медицинской радиологии ординатором анестезиологом-реаниматологом, где стал высоко-

квалифицированным специалистом анестезиологом-реаниматологом и научным сотрудником.

В 1977 г. Иван Иванович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Течение наркоза и посленаркозного периода у больных раком шейки матки при хирургическом и комбинированном лечении».

С 1982 г. И. И. Канус работает в БелМАПО на кафедре анестезиологии и реаниматологии. В 1990 г. после защиты докторской диссертации, посвященной проблемам интенсивной терапии почечной недостаточности, Иван Иванович Канус возглавил кафедру анестезиологии и реаниматологии БелМАПО и одновременно был назначен главным специалистом Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Здесь в полной мере раскрылся его талант как организатора здравоохранения. И. И. Канус разработал программу организации службы анестезиологии-реаниматологии от районного до республиканского уровня. Реализация этой программы позволила значительно снизить анестезиологическую летальность, резко улучшить результаты интенсивной терапии критических состояний. В дальнейшем Иван Иванович разработал государственную программу переоснащения службы, которая была утверждена правительством и реализована.

Диапазон научных интересов И. И. Кануса охватывает практически все разделы современной анесте-

зиологии и реаниматологии. Под его руководством разработаны современные методы анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств, новые методы диагностики, профилактики и интенсивной терапии неотложных и критических состояний. Иван Иванович широко известен в Беларуси и за ее пределами как крупный ученый, основоположник актуальных научных направлений в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Результаты его научных исследований отражены более чем в 350 печатных работах и 8 монографиях.

За годы работы И. И. Канус создал научную школу по анестезиологии, под его руководством защищены 6 докторских и 15 кандидатских диссертаций. Многие практикующие анестезиологи-реаниматологи по праву считают себя его учениками. Заслуги И. И. Кануса отмечены рядом государственных наград Республики Беларусь.

И. И. Канус в настоящее время работает профессором кафедры анестезиологии и реаниматологии БелМАПО и встречает свой юбилей полным сил и творческих замыслов в кругу единомышленников, учеников и последователей.

Сотрудники кафедры и редакционная коллегия журнала сердечно поздравляют Ивана Ивановича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.



22 мая 2014 г. исполнилось 75 лет со дня рождения и 50 лет врачебной и научно-педагогической деятельности известного отечественного врача, ученого и педагога в области аллергологии, иммунологии, дерматологии и профпатологии, доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии Республики Беларусь (2003), дважды лауреата премии Национальной академии наук Беларуси (2003, 2007), заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, Почетного гражданина Пинщины Сергея Владимировича Федоровича.

Сергей Владимирович родился 22 мая 1939 г. в д. Малые Дворцы Пинского района Брестской области. В 1961 г. он поступил в Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт (ныне Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова), который успешно закончил в 1967 г. С 1967 г. по 1973 г. работал в Белорусском научно-исследовательском кожно-венерологическом институте научным сотрудником профпатологом. В 1973 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Физико-химические и иммунологические показатели аллергических

дерматозов». С 1973 г. по 1990 г. Сергей Владимирович работал в Белорусском государственном институте усовершенствования врачей в должности ассистента, доцента кафедры профпатологии, где в 1986 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Лекарственная аллергия, клиника, диагностика, лечение и профилактика», получил звание профессора. С 1993 г. Сергей Владимирович занимается научной и лечебной деятельностью в Научно-практическом центре гигиены, где в течение длительного времени возглавлял клинический отдел профпатологии.

Область научной деятельности С. В. Федоровича крайне широка: аллергология, иммунология, иммуноморфология, экспериментальная медицина, дерматология, профпатология. В рамках этих дисциплин решались следующие задачи:

— влияние эколого-гигиенических факторов на здоровье населения и медико-экологический мониторинг окружающей среды, изучение профаллергозов 1967—1975 гг.;

— создание на базе ЭВМ современных систем донозологической и нозологической диагностики (1975—1980 гг.);

— экспериментальное моделирование аллергических реакций и изучение дерматовисцеральных аллергических реакций с помощью функциональных и морфологических методов, апробация иммуномодуляторов на примере лекарственной аллергии у медработников (1980—1990 гг.);

— разработка современных методов алерго- и иммунодиагностики, терапии и профилактики аллергических и профессиональных заболеваний (1990—2008 гг.);

— организационно-методические и медицинские мероприятия. Организация аллергологической и профпатологической служб (1996—2014 гг.).

Значительный вклад в медицинскую науку, а именно в теорию и прак-

тику клинической аллергологии, профпатологии, дерматологии, медицины труда, внесли исследования С. В. Федоровича и его учеников, посвященные изучению патогенетических механизмов аллергических и профессиональных заболеваний, разработке новых методов их диагностики и лечения. Во многих работах изложены организационные вопросы — состояние и перспективы развития данной службы в Республике Беларусь и медицинской науки в целом, что послужило написанию и изданию глав по аллергическим заболеваниям в справочнике семейного и участкового врача (1986, 1992). Данный справочник переведен на английский язык, широко используется в Индии. Под руководством Сергея Владимировича успешно изучаются этиопатогенетические механизмы, клинические особенности различных форм этой патологии. С. В. Федорович предложил клиническую классификацию аллергических заболеваний, вызванных лекарственными средствами. Он сформулировал теорию о роли лекарственных препаратов и химических веществ в возникновении лекарственной аллергии, изучил особенности их течения в различные возрастные периоды.

Результаты научных исследований Сергея Владимировича внесены в Приказы Минздрава Республики Беларусь, используются в учебном процессе на кафедрах терапии, фтизиопульмонологии, профпатологии Витебского, Гродненского, Гомельского и Белорусского государственных медицинских университетов.

Под его руководством в эксперименте и клинике интенсивно разрабатываются новые методы лечения аллергических и профессиональных заболеваний, включая иммунокоррекцию и ее современные разновидности, энтеросорбцию. Результаты этих исследований опубликованы в методических рекомендациях, монотематических сборниках и монографиях, широко внедряются в ле-

чебно-профилактических, реабилитационно-оздоровительных и санаторно-курортных учреждениях.

С. В. Федорович работает в области аллергологии и профпатологии более 50 лет. Он разработал схемы и методы оценки иммунного статуса человека, предложил схему сбора и оценки аллергологического анамнеза с учетом профессиональных факторов, внедрил контактно-гематологический тест для выявления сенсибилизации организма. Большинство разработанных им методов защищены авторскими свидетельствами и патентами. Выявлены и охарактеризованы изменения иммунного статуса при лекарственной аллергии: анафилактическом шоке, крапивнице, отеке Квинке, хронических бронхитах, бронхиальной астме, а также при профессиональных дерматитах, экземах.

Сергей Владимирович впервые предложил понятия «врачебная ошибка» и «несчастные случаи» в аллергологии для практических врачей с целью диагностики и профилактики аллергии, вызванной лекарственными средствами. Эти оригинальные исследования обобщены в монографиях и справочниках: «Судебно-медицинские аспекты лекарственной аллергии» (1992), «Справочник участкового врача» (1986); «Справочник семейного врача» (1992). С. В. Федорович впервые в мире разработал классификацию допинговых средств, обладающих сенсibilизирующим действием, в спортивной практике, показал их вредоносное влияние на организм, побочные эффекты. Особое внимание он уделил организации антидопинговой службы и мерам контроля. Сергей Владимирович издал монографию «Допинги и аллергия» (1994), не имеющую аналогов в мире, а в 2000 г. — учебное пособие «Врачебный и антидопинговый контроль во врачебной медицине». В 2010 г. была издана монография «Маркеры предпатологии при заболеваниях кожи и легких», в 2012 г. — «Профпатология, токсикология и аллергология», в 2013 г. — «Гигиенические риски и генетические маркеры предпатологического состояния здоровья населения».

С. В. Федорович провел исследования по этиологии, патогенезу, клинике и лечению больных, имевших контакт с сине-зелеными водорослями на озере Нарочь, а также раз-

работал клинические особенности трансформации дерматитов и экзем в онкологические заболевания при контакте с замасливателями стекловолокна на Полоцком заводе «Стекловолокно». Сергей Владимирович внес значительный вклад в разработку основ иммунокорригирующей терапии, выделил ее различные формы, варианты, обосновал показания и противопоказания для применения; изучил и раскрыл механизм действия ряда иммуномодуляторов, предложив новые методы иммунокорригирующей терапии.

С. В. Федорович является автором 651 научной работы. Он внедрил 75 методических разработок, издал 39 монографий, 17 справочных пособий, получил 58 авторских свидетельств на изобретения и патенты. Он являлся редактором 21 сборника научных трудов, осуществлял научное руководство 22 программ Госсоцзаказов, хоздоговоров и 3 грантов фонда фундаментальных исследований. С. В. Федорович входит в редакционные советы таких изданий, как ежегодный сборник РНПЦ гигиены «Здоровье и окружающая среда», журналов «Проблемы здоровья и экологии» и «Имунопатология, аллергология, инфектология».

Научная и практическая деятельность С. В. Федоровича вносит большой вклад в организацию системы здравоохранения и подготовку медицинских научных кадров высшей квалификации. Под его руководством успешно защищены 22 кандидатские диссертации и 1 докторская.

Сергей Владимирович участвовал в работе международных научных конференций и конгрессов (Дагомыс, Санкт-Петербург, Израиль), осуществляет научные связи с обществами аллергологов, иммунологов и профпатологов стран СНГ (Россия и Украина) и дальнего зарубежья (Италия, Швеция, Польша, Израиль). Он неоднократно принимал участие в международных конференциях в качестве приглашенного докладчика и руководителя секционных заседаний, на которых сделал более 30 научных докладов, 36 его работ опубликовано в зарубежных журналах («International Journal on immunorehabilitation», «Allergy», «Vaccines and Immunization» и др.). Белорусское научное общество иммунологов и аллергологов, председа-

телем которого является С. В. Федорович, входит в состав научного общества иммунологов СНГ и Союза аллергологов и клинических иммунологов СНГ, а также является членом зарубежных форумов JUIS и EFIS. Совместно с членами Белорусского научного общества иммунологов и аллергологов проводит большую работу в составе правления союза общества иммунологов стран СНГ. В Санкт-Петербурге на международном Конгрессе (2003) было вынесено решение о принятии вышеуказанного общества в Международное общество иммунологов и аллергологов. С. В. Федорович активно сотрудничает со Шведским национальным институтом профессиональной патологии.

В рамках международного сотрудничества в 2007—2013 г. проведены 9 семинаров по обмену опытом между членами БНОИиА и департаментом медицинской экологии и нутрициологии г. Милана (Италия).

Профессор С. В. Федорович проводит значительную организационную, лечебно-консультативную работу в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь. Сергей Владимирович является председателем Белорусского научного общества иммунологов и аллергологов, членом правления общества иммунологов и аллергологов СНГ, ученого совета НПЦГ, ученого совета по защите кандидатских и докторских диссертаций БГМУ. Входит в состав редакционной коллегии журналов «Христианство и медицина», «Имунопатология, аллергология, инфектология», «Проблемы здоровья и экологии». Участвует в работе народного историко-краеведческого объединения «Прылуцкая спадчына».

За свой вклад в развитие медицинской науки в Республике Беларусь Сергей Владимирович отмечен Почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь».

Свой юбилей Сергей Владимирович встречает в расцвете творческих сил.

Коллектив сотрудников Республиканского научно-практического центра гигиены сердечно-сосудистой системы желает юбиляру и желает ему крепкого здоровья и новых научных достижений.



АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ МАРОЧКОВ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Исполнилось 60 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Алексея Викторовича Марочкова, заслуженного врача Республики Беларусь, одного из ведущих специалистов Республики Беларусь в области анестезиологии и реаниматологии.

А. В. Марочков родился 26 марта 1954 г. в д. Дашковка Могилевского района Могилевской области. После окончания лечебного факультета Минского государственного медицинского института в 1977 г. он начал врачебную деятельность в должности врача анестезиолога-реаниматолога в Могилевской областной больнице, где продолжает работать до сих пор заведующим отделением анестезиологии и реанимации. Природная способность к поиску и анализу, критическому мышлению, потребность во всем «дойти до самой сути» привели его в науку.

В 1987 г. без отрыва от практической работы под руководством профессора И. Ф. Острейкова, тогда только возглавившего кафедру детской анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ЦОЛИУ врачей, Алексей Викторович успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Профилактика осложнений, связанных с различными вариантами расположения катетеров в центральных венах у детей». В настоящее время методика определения положения центрального венозного катетера, предложенная А. В. Марочковым, используется в повседневной практике, за рубежом выпускаются специальные наборы для ее применения.

Теоретические и практические аспекты использования экстракорпоральной детоксикации, которые активно разрабатывала отечественная школа анестезиологии и реаниматологии в 80—90-е годы прошлого века, увлекли А. В. Марочкова и как практического врача, и как молодого ученого. В результате он од-



ним из первых в Республике Беларусь внедрил в повседневную практику использование экстракорпоральных методов детоксикации на уровне отделения реанимации областной больницы вне крупных столичных центров. Итогом этой деятельности явилась защита в 1998 г. докторской диссертации (научный консультант профессор И. И. Канус) на тему «Повышение безопасности и эффективности некоторых методов детоксикации в интенсивной терапии больных при неотложных состояниях».

Широта научных интересов Алексея Викторовича также включает и другие разделы современной анестезиологии и реаниматологии. Это и внутрисосудистая фотомодификация крови, и обеспечение безопасности и эффективности регионарных блокад, и осложненная искусственная вентиляция легких, и проблемы применения мониторинга глубины анестезии и др.

А. В. Марочков разработал ряд оригинальных методик, он является автором 7 изобретений и патентов. Результаты проведенных им научных исследований отражены более чем в 200 печатных работах, нескольких

рекомендациях Минздрава Республики Беларусь, 4 монографиях. Научная деятельность явилась основой для совершенствования выдающегося врачебного дара А. В. Марочкова.

Более 20 лет Алексей Викторович Марочков является главным внештатным анестезиологом-реаниматологом Управления здравоохранения Могилевского областного исполнительного комитета. За эти годы он достиг значительных успехов в выработке единых подходов к проведению анестезии и интенсивной терапии в отделениях анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Могилевской области, о чем свидетельствуют показатели работы. За свою плодотворную деятельность А. В. Марочков отмечен высокими правительственными наградами.

Профессиональный путь Алексея Викторовича свидетельствует о большом организаторском таланте, огромном врачебном опыте, прекрасных человеческих качествах юбиляра. Ему удается увлекать за собой талантливую молодежь, мотивировать ее на творческий поиск и при этом оставаться заботливым наставником, требовательным и доброжелательным. Способность в трудных ситуациях взять ответственность на себя, продемонстрировать личный пример решительности и самообладания, а также самообытный юмор и широкая эрудиция А. В. Марочкова завоевали любовь и уважение не только коллег, но и врачей самых разных специальностей. Многие практические врачи нашей страны по праву считают себя его учениками.

Анестезиологи-реаниматологи Республики Беларусь поздравляют Алексея Викторовича Марочкова с юбилеем и желают ему дальнейших успехов, крепкого здоровья и хорошего настроения.



В. С. УЛАЩИК

ИВАН ТРОФИМОВИЧ ТИТОВ (1875—1949)

Институт физиологии НАН Беларуси

В истории медицинской науки и здравоохранения Беларуси достойное место занимает Иван Трофимович Титов — известный патологоанатом, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки БССР, академик НАН Беларуси.

И. Т. Титов родился 4 марта 1875 г. в г. Радомышле Киевской губернии в семье канцелярского служащего. После обучения в городском приходском училище и Киево-Печерской гимназии поступил на медицинский факультет Киевского университета, который успешно закончил в 1898 г. После окончания учебы И. Т. Титов работал в университете на кафедре патологической анатомии, но в августе 1898 г. был откомандирован в распоряжение противочумной комиссии, занимался изучением санитарного состояния Самарской губернии. С октября 1899 г. продолжил работу на кафедре патологической анатомии, в 1900—1905 гг. служил военным врачом пехотного Бессарабского полка. В 1905 г. он вернулся на кафедру патологической анатомии Киевского университета, где работал ассистентом, а также прозектором Покровской больницы Киева. За научную работу «О влиянии сыворотки тиреоидэктомированных животных на функцию щитовидной железы» он был удостоен ученой степени доктора медицины. В 1913 г. назначен прозектором и приват-доцентом кафедры патологической анатомии Киевского университета и в том же году избран профессором кафедры патологической анатомии в Киевском женском медицинском институте, где работал до 1923 г.

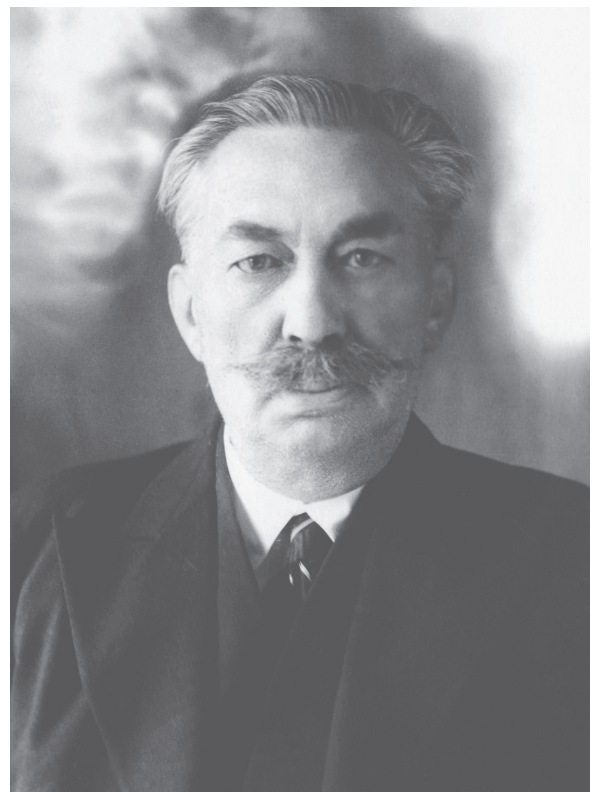
В 1923 г. И. Т. Титов был приглашен на должность заведующего кафедрой патологической анатомии и общей патологии медицинского факультета БГУ. В июне этого же года он прибыл в Минск и приступил к работе на кафедре, начал укомплектовывать ее квалифицированными специалистами. Одновременно с заведованием кафедрой патологической анатомии, которой И. Т. Титов руководил 26 лет, он организовал кафедру судебной медицины и руководил ею до 1928 г. — до утверждения в должности заведующего кафедрой его ученика В. Ф. Червакова, впоследствии заведующего кафедрой

**«Дар воскрешать прошедшее
столь же изумителен и драгоценен,
как и дар предвидеть будущее».**
А. Франс

1-го Московского медицинского института, заслуженного деятеля науки РСФСР. Кроме того, И. Т. Титов основал кафедру патологической анатомии в Витебском медицинском институте и два года заведовал ею по совместительству, после чего ее возглавил его ученик И. М. Верткин.

И. Т. Титов не только блестяще наладил учебный процесс и организовал научную работу на кафедре, но и всемерно содействовал становлению патолого-анатомической службы в республике. Поэтому, как справедливо отмечают многие, развитие патологической анатомии как науки и организация патолого-анатомической службы в Белоруссии связаны с первой кафедрой патологической анатомии медицинского факультета БГУ, основанной в Минске И. Т. Титовым. Это стало возможным благодаря тому, что Иван Трофимович приехал в Минск уже сложившимся ученым, опытным педагогом и организатором.

Кафедра патологической анатомии установила тесные связи с клиниками города, благодаря чему не только стала играть важную роль в их научно-практической деятельности и подготовке кадров, но позволила быстро создать прекрасные коллекции макро- и микропрепаратов.



Много усилий Иван Трофимович приложил для организации Минского общества врачей, председателем которого он был избран. По его инициативе в обществе были созданы секции, впоследствии превратившиеся в самостоятельные научные медицинские общества. Он являлся также членом Ученого медицинского совета Наркомздрава БССР.

В 1927 г. И. Т. Титову присвоено ученое звание профессора, а в 1939 г. он был удостоен звания заслуженного деятеля науки БССР. Через год (1940) Иван Трофимович был избран академиком АН БССР.

В предвоенные годы кафедра была хорошо оснащена, укомплектована замечательными кадрами и по постановке педагогического процесса заслуженно считалась одной из лучших в институте.

В начале Великой Отечественной войны институт, выпустив в июне 1941 г. врачей, был вынужден приостановить свою деятельность. Многие из сотрудников и воспитанников кафедры были призваны в армию или ушли в партизаны. И. Т. Титов с 19 июня 1941 г. находился в санатории в Августово Белостокской области. Не успев эвакуироваться, И. Т. Титов вынужден был остаться в Белостоке. Проживая на оккупированной территории, он занимался частной практикой, также его привлекали к лечению военнопленных.

Когда восстановленный в Ярославле Белорусский медицинский институт возвратился в Минск (1944), И. Т. Титов начал практически заново восстанавливать кафедру патологической анатомии, которой заведовал до последних дней своей жизни. В этот нелегкий для кафедры период большую помощь оказали российские коллеги, в особенности академик А. И. Абрикосов. Благодаря энтузиазму И. Т. Титова и активной помощи вернувшихся из Советской Армии бывших сотрудников кафедры преподавание вскоре было восстановлено на должном уровне. Одновременно с педагогической работой стали проводиться и научные исследования, нацеленные на решение наиболее актуальных проблем патологической анатомии. С 1946 г. работу на кафедре Иван Трофимович совмещал с заведыванием отделом Института теоретической и клинической медицины АН БССР, впоследствии преобразованного в Институт физиологии.

Умер И. Т. Титов от кровоизлияния в мозг 27 декабря 1949 г. Инсульт произошел во время проведения клинко-патологоанатомической конференции. Отдавая дань глубокого уважения И. Т. Титову как педагогу, ученому и человеку, студенты института пронесли гроб с телом Учителя от института до кладбища. Похоронен академик И. Т. Титов на Военном кладбище в Минске.

И. Т. Титов был ученым-патологоанатомом широкого профиля. Склонность к научным исследованиям он проявил еще в студенческие годы, работая под руководством известного патологоанатома, эпидемиолога и бактериолога профессора В. К. Высоковича в научном студенческом кружке возглавляемой им кафедры. Его научная студенческая работа «Различные виды нагноения в зависимости от различных микроорганизмов» получила высокую оценку, а ее автор был награжден медалью. По результатам работы в противочумной комиссии он опубликовал ряд статей по патологической анатомии чумы. Затем некоторое время он занимался экспериментальными исследованиями, результаты которых легли в основу диссертации на соискание ученой степени доктора медицины. Весьма разнообразный характер носили его научные исследования в Беларуси, многие из которых касались краевой патологии. Они были посвящены патологической анатомии склеромы, эндемического зоба, малярии, трихиноза и др. Он изучал патоморфологические изменения при заболеваниях сердца и сосудов, дыхательной системы, при онкологических заболеваниях. Одна из его обширных научных работ посвящена роли и значению глистов в развитии патологии. Под его руководством выполнялись работы по различным аспектам общей и частной патологической анатомии, которые были защищены как докторские и кандидатские диссертации. Несколько статей И. Т. Титов опубликовал по вопросам организации и совершенствования патологоанатомической службы в республике. Всего им опубликовано более 50 научных работ, под его руководством защищены 7 диссертаций. Многие из его учеников стали известными патологоанатомами и продолжали развивать научные идеи академика И. Т. Титова.

Большое внимание он уделял подготовке и изданию учебников и руководств. В 1924 г. было издано «Руководство для практических занятий по патологической гистологии». Высокую оценку специалистов получили написанные И. Т. Титовым «Основы патологической анатомии» в двух частях: ч. I — «Агульная паталагічная анатомія» (1935) и ч. II — «Спецыяльная паталагічная анатомія» (1937). Эти книги, как и вся научная и педагогическая деятельность И. Т. Титова, содействовали становлению высшего медицинского образования и патологоанатомической службы в республике.

В памяти людей, знавших И. Т. Титова, он оставался яркой личностью и как человек, и как ученый, поэтому воспоминание о нем представляет несомненную ценность и для нынешнего поколения медиков.



В. С. УЛАЩИК

**ВЕЛИКИЕ ИМЕНА В ИСТОРИИ
ФИЗИОТЕРАПИИ. СООБЩЕНИЕ 17.
А. С. ЗАЛМАНОВ —
«ЕРЕТИК ОТ МЕДИЦИНЫ»,
КУРОРТОЛОГ И ФИЗИОТЕРАПЕВТ**

Институт физиологии НАН Беларуси

В современной бальнеотерапии нередко используются скипидарные ванны. Однако даже среди физиотерапевтов и курортологов мало кто знает об удивительной судьбе их автора — А. С. Залманове, докторе медицины трех стран, члене ряда европейских академий. Родившись и прожив значительную часть своей жизни в России, А. С. Залманов стал за рубежом доктором с мировым именем, у которого лечились видные политики того времени, а по его методикам до сих пор лечатся представители политической и артистической элиты, спортсмены и даже члены семей царствующих домов Старого Света. Он внес заметный вклад в развитие физиотерапии и курортологии, поэтому считаем уместным рассказать о нем.

Биография

Абрам (Александр) Соломонович Залманов родился 20 июня 1875 г. в Гомеле. Окончил с золотой медалью гимназию и поступил в Московский университет на медицинский факультет. Чтобы платить за свое обучение, А. Залманов работал судебным хроникером, контролером в подмосковных поездах, старшим мастером на стройках, являлся автором любительских пьес. Учась на четвертом курсе, он перешел на юридический факультет, одновременно посещал лекции по истории, которые читал академик В. С. Ключевский, а также по сравнительному языкознанию. Кстати, к этому времени А. С. Залманов владел пятью иностранными языками.

В 1989 г. его арестовали за участие в организации всероссийской студенческой забастовки, исключили из университета и посадили в тюрьму. В заключении он много читал и зани-

мался изучением иностранных языков. Об этом периоде А. С. Залманов писал: «К счастью, в библиотеке было много хороших французских книг, которые позволили мне совершенствоваться в этом языке и не терять времени».

После освобождения из-под стражи лишенный возможности продолжать образование в России А. С. Залманов уехал в Германию и продолжил учебу в Гейдельбергском университете. Здесь в 1901 г. он окончил медицинский факультет с дипломом доктора медицины. Впоследствии получил еще два таких диплома — в Италии (1903) и в России (1911). Во время учебы в Гейдельбергском университете он стал учеником известного невропатолога и физиотерапевта, профессора В. Эрба, написавшего руководство по электротерапии, которое долгие годы было настольной книгой не одного поколения врачей. Обладая ненасытной любознательностью и стремлением изучить медицину глубоко и основательно, он посещал лучшие клиники Европы: в Италии учился у профессора Форланини; в Гейдельберге — у Креля; в Кельне — у Морица; в Марбурге — у Брадеча; в Париже — у Гишара; в Вене — у Винтерница. Знакомство с последним, известным бальнеологом, по-видимому, во многом определило интерес А. С. Залманова к нелекарственным методам терапии. Какое-то время он работал директором курортной лечебницы в Нерви (близ Генуи).

В июне 1914 г. с началом Первой мировой войны А. С. Залманов возвратился в Москву и уже в августе отправился на фронт в Белосток как старший врач и руководитель пяти санитарных поездов. После перенесенного брюшного тифа был эвакуирован в Москву, затем, после полного выздоровления, его назначили начальником полевых госпиталей, работал главным врачом Миусского и Пресненского госпиталей. Одновременно (1916) совместно с профессором А. Н. Сысиным был редактором ежемесячного медицинского журнала, посвященного клиническим наблюдениям над болезнями и травмами военного времени.

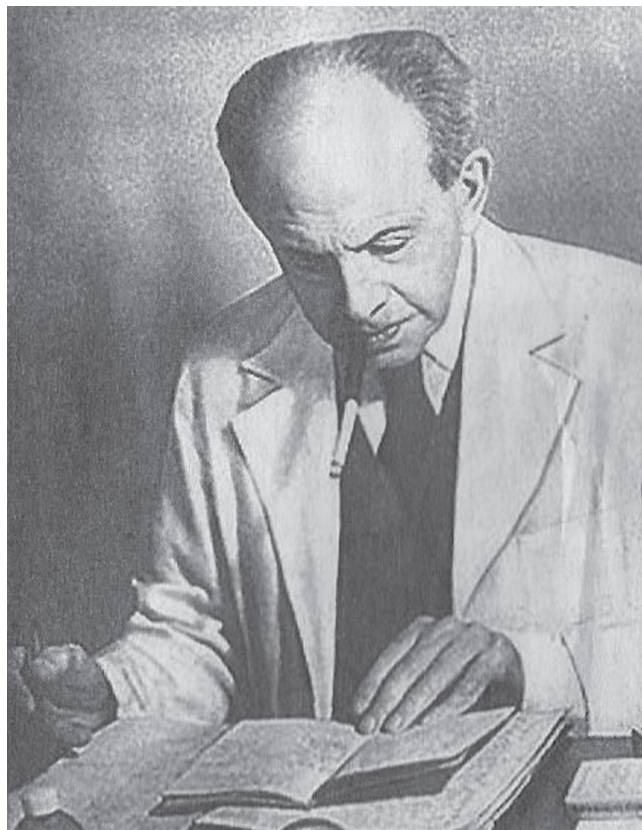
До апреля 1918 г. А. С. Залманов работал в двух госпиталях (инфекционном и терапевтическом), а в августе этого же года был назначен первым начальником Главного курортного

управления и одновременно заведующим отделом по борьбе с туберкулезом. Кроме того, он также возглавлял Государственную комиссию по борьбе с туберкулезом. В октябре 1918 г. был приглашен для лечения жены и сестры В. И. Ленина, стал впоследствии, по сути, их семейным врачом. Понимая, что для развития курортного дела в стране необходимо серьезное научное сопровождение, он организовал отдел лечебных местностей с бальнеотерапевтическим подотделом, который возглавил профессор В. А. Александров — впоследствии видный отечественный курортолог. А. С. Залманов стоял у истоков создания вначале Центральной курортной клиники, а затем и Государственного центрального института курортологии.

В 1921 г. он поделился с В. И. Лениным желанием усовершенствовать свои медицинские знания за рубежом, и ему срочно была оформлена командировка, выделены деньги на дорогу и место в дипломатическом вагоне. Из этой поездки А. С. Залманов в Россию не вернулся, хотя неоднократно пытался это сделать. Он никогда не менял выданный в России паспорт и считал себя гражданином СССР. Существует мнение, что его вначале оставили за границей, чтобы он не участвовал в лечении Ленина, которому становилось значительно лучше после залмановских процедур. После же смерти вождя возвращение его в Россию было небезопасным.

Находясь за границей, А. С. Залманов, которого называли «ненасытным любознанием», посещал самые знаменитые клиники и прославленные институты. Он последовательно работал в клиниках Крауса, Бергмана, Зондека, Гельдшейдера, Шлейера, Мунка, в педиатрических клиниках Черни, Экерта, Опица, в радиологической клинике Лазара, в туберкулезной клинике Клемперера и Ульрика, в кожной клинике Бушке и Стокея, в неврологической клинике Бонгфера, в институте биохимии Оппенгеймера. Его упорство внушает уважение: каждые три месяца он менял клинику, осваивая разные методы и углубляя знания по различным специальностям. Одновременно с этим он работал в патологоанатомическом институте, институтах физиологии и коллоидной химии.

Сотрудничая с крупнейшими учеными, он изучал все области медицины, благодаря чему его осведомленность, без преувеличения, была исключительна и далеко выходила за



пределы обычного. Обширные знания в различных областях медицины позволили ему в дальнейшем решать наиболее общие для медицины проблемы.

Особый интерес в научном плане у него вызывали исследования датского физиолога А. Крога (1874—1949) по физиологии капиллярного кровообращения, удостоенного в 1920 г. Нобелевской премии. Именно посвященная этим вопросам монография А. Крога возбудила у А. С. Залманова желание основательно изучить вопросы капиллярного кровообращения и клеточного метаболизма, определив его дальнейший путь в медицине и науке. Стажируясь в различных клиниках, он не только совершенствовал свои врачебные знания, но и искал лечебный метод, благотворно влияющий на весь организм и на наиболее общие механизмы патогенеза различных заболеваний. А. С. Залманов считал нецелесообразным воздействовать на один орган или ткань. Процедурой, улучшающей состояние всех биологических систем и активно влияющей на состояние капилляров, стали скипидарные ванны — основной метод его знаменитой капилляротерапии.

Убедившись в эффективности скипидарных ванн при многих заболеваниях, А. С. Залманов

открыл кабинет, а затем и клинику капилляротерапии (Франция), где успешно лечил физическими методами больных, приезжавших к нему из различных стран (в отдельные периоды очередь на лечение достигала двух лет). Скипидарные ванны по А. С. Залманову начали использовать в клиниках и санаториях Швейцарии, Германии, Италии и других стран.

Во время Великой Отечественной войны А. С. Залманов, проживавший тогда в Париже, был арестован службой СС. Ему предложили возглавить парижский госпиталь, в котором лечились немецкие солдаты, однако он отказался от столь «почетной» миссии и его отпустили, причем без всяких последствий, несмотря на его национальность. Находясь под надзором, А. С. Залманов тайно лечил бойцов французского Сопротивления. После войны он проводил конференции по интересующим его проблемам, активно практиковал, выступал с лекциями, растил учеников и последователей, работал над книгами.

А. С. Залманов написал три книги. Его книга «Тайная мудрость человеческого организма: Глубинная медицина» впервые опубликована в 1958 г. во Франции, где его метод лечения скипидарными ваннами был официально одобрен министерством здравоохранения. Вот что об этой книге написал профессор Ф. Фридберт (Германия): «... мы должны представить этой книге особое место в нашей медицинской литературе. Она создана автором на основе глубоких знаний и огромного практического опыта. Она может дать неоценимо много каждому медику, в чьем сердце она найдет отклик и который понимает необходимость поднятия уровня своих биологических знаний. Книга написана захватывающе интересно, и знакомство с ней оставляет непередаваемое впечатление». И это действительно так. Позже были опубликованы не менее интересные книги: «Чудо жизни» (1960) и «Тысячи путей к выздоровлению» (1965). Эти книги, кроме французского и итальянского изданий, увидели свет в Германии, Бразилии, Колумбии, Аргентине, США, Голландии и других странах. В СССР «Тайная мудрость человеческого организма» была издана в сокращенном варианте в 1966 г. под редакцией академика В. Н. Черниговского, затем переиздана в 1991 г. с его же предисловием. Однако книга встретила отпор у представителей официальной медицины в нашей стране. И лишь

результаты проведенных исследований сотрудников Центрального института физиотерапии и курортологии, последователей автора в СССР, позволили внедрить залмановские ванны (в несколько модифицированном виде) и другие его методы в широкую отечественную медицинскую практику. Признание А. С. Залманова на Родине пришло слишком поздно, когда его уже не было в живых. А. С. Залманов умер на 90-м году жизни 20 января 1965 г. в Париже и похоронен на кладбище в Этанжела-Вилле.

В 1972 г. жена и сын А. С. Залманова, выполняя его посмертную волю, обратились в Военно-медицинскую академию с просьбой принять в дар архив (с 1906 г. по 1973 г.) и библиотеку. Организационные вопросы решались почти 7 лет и в академии был создан Фонд А. С. Залманова, в настоящее время там находится его музей.

Научное наследие А. С. Залманова

Главная идея А. С. Залманова, проходящая красной нитью через все его труды, сводится к тому, что в лечении и профилактике болезней основное внимание следует уделять всемерной поддержке и стимуляции естественных защитных ресурсов организма, что весьма близко взглядам академика А. С. Сперанского о неспецифических реакциях и неспецифической терапии. В данном контексте справедлива его мысль, когда он ратует против безудержного применения всевозможных патентованных и непатентованных химиотерапевтических средств, наводняющих из года в год медицину. Нельзя не согласиться с А. С. Залмановым, когда он пишет: «Современная терапия при помощи антибиотиков охотится на микробов и в то же время культивирует «устойчивые» микробы и микозы». И действительно, сегодня проблема антибиотикоустойчивости микроорганизмов носит угрожающий характер, поэтому трудно возражать против его рекомендаций: «Нездоровое изобилие фармацевтического арсенала должно уступить место применению минимума лекарств, не вредящих организму, но стимулирующих его защитные реакции, чтобы снять блокаду с механизмов саморегуляции». Эта мысль звучит современно и в наше время, блестяще подтверждается успехами в использовании при многих заболеваниях современной физиотерапии, располагающей многочисленными методами лечебно-профилактического

и реабилитационного применения естественных и преформированных факторов внешней среды.

В основе «глубинной медицины» лежит учение о капилляротерапии, которое базируется на трудах А. Крога о капиллярном кровообращении, результатах его собственных исследований и работах других авторов. Он пришел к твердому убеждению, что нарушение именно капиллярной физиологии является одним из главных факторов развития многих заболеваний. А. С. Залманов писал: «Нарушения физиологии капилляров настолько распространены и так часто наблюдаются, что их следует считать не второстепенным явлением, не эпифеноменом различных картин болезней, а, напротив, одним из основных элементов органических нарушений у больного, какова бы ни была болезнь... Можно с полным правом сказать, что капиллярпатия лежит в основе каждого болезненного процесса. Без патофизиологии капилляров придется держаться только на поверхности болезненных явлений и ничего нельзя понять ни в общей патологии, ни в частной».

Большое физиологическое значение капилляров, значительные протяженность и площадь их, важная роль в патогенезе различных патологических процессов дают основание считать, что восстановление физиологии капилляров может быть важным методом лечения многих болезней. Он утверждал: «Нарушение кровообращения создает болезни. Наладьте кровообращение — орган сам излечится». Свой метод А. С. Залманов назвал, как уже упоминалось, капилляротерапией и начал активно изучать капилляротропное действие различных терапевтических средств, прежде всего физических методов лечения.

Для восстановления нарушенного капиллярного кровообращения он пробовал использовать диатермию, короткие волны, гирудотерапию, ультрафиолетовые и инфракрасные лучи, гальванический и фарадический токи, дарсонвализацию, электрофорез лекарственных веществ и др. Он установил, что применение электричества в виде различных электротерапевтических методов сопровождается преимущественно местным, ограниченным действием. Согласно исследованиям А. С. Залманова, тепло или холод ванны и других водолечебных процедур, температуру которых легко регулировать, оказывают более выраженное влияние с большим диапазоном действия, что позволяет приспособить

бальнеотерапию к каждой болезни. На этом основании он принял и развил труды Швенингера о ручных ваннах, Винтерница — о холодных ваннах и Валинского — о гипертермических ваннах и пришел к выводу, что гипертермические ванны являются самым сильным и действенным методом лечения при многих заболеваниях (артериит, диабет, глаукома, хронический ревматизм и др.). Особое место с точки зрения клинической эффективности среди бальнеотерапевтических процедур он отводил скипидарным ваннам. В результате родилось новое направление в медицине — лечение скипидарными ваннами, которое в то время приобрело широкую мировую известность. А. С. Залманов отмечал: «Я после целого ряда лет исследований нашел формулу раствора скипидара, позволяющего варьировать бальнеотерапию, которая по своему воздействию на капилляры действительно заслуживает того, чтобы стать оружием терапевтического арсенала медицины будущего». Разумеется, скипидарные ванны не стали и не могли стать панацеей от всех болезней, как полагали А. С. Залманов и его ученики, но они и сегодня занимают достойное место среди бальнеотерапевтических методов. В 30-е же годы бальнеотерапии, прежде всего в виде разработанных А. С. Залмановым белых и желтых скипидарных ванн, отводилась универсальная роль в борьбе со старением и различными недугами. «Современная медицина обязана использовать бальнеотерапевтические методы, так как они дают возможность улучшить состояние больного и вылечить большинство хронических больных, которых фармакотерапия излечить не может. Нужно кричать, взывать, повторять эту истину до тех пор, пока медицинский факультет не соблаговолит проверить уже полученные данные... В будущем бальнеотерапия должна обрести свое место в общей терапии наравне с диететикой и медикаментозной терапией, из которой очень большая часть может быть заменена водолечебными методами на великое благо больных и на поднятие авторитета врача...». Конечно, эти взгляды А. С. Залманова на лечение и происхождение болезней расходились с точкой зрения представителей официальной медицины, поэтому нашего героя нередко называли «еретиком от медицины». В СССР долгое время метод А. С. Залманова, как уже отмечалось, был под запретом и только после обширных исследований, выполненных сотрудниками ЦНИИКФ, ко-

торые внесли некоторые изменения в авторские прописи скипидарных ванн, и активных действий сторонников учения А. С. Залманова и капилляротерапии, скипидарные ванны вошли в арсенал бальнеотерапевтических средств и до настоящего времени с успехом используются в лечении ряда заболеваний.

Его книга «Тайная мудрость человеческого организма» также вызвала неоднозначную реакцию у медицинской общественности. Предвидя появление различных мнений, директор Института физиологии АН СССР, академик В. Н. Черниговский писал: «...было бы ошибкой, если бы книга А. С. Залманова была расценена как «вздор», как еще одна попытка найти «панацею» от всех болезней. Врачевание, на которое нацелена эта книга, все еще содержит в себе элемент искусства, и дело таланта врача, его опыта и знаний извлечь из книги А. С. Залманова полезное. Извлечь и проверить на практике. Следует считаться с тем, что автор ее — знающий врач, имеющий за плечами немалый опыт практической работы».

А. С. Залманов постоянно подчеркивал, что «бальнеотерапия оказывает не только лечебное, но и профилактическое действие. В будущем ее изучение явится долгом каждого врача... Применяя бальнеотерапию, надо хорошо знать конституцию больного. Функциональная конституция определяет выбор и дозировку водолечебных методов. Бальнеотерапия не должна оставаться в стороне, она должна быть интимно связана с клиникой».

Наряду с представлением общих взглядов на бальнео- и теплолечение А. С. Залманов в своих трудах огромное внимание уделял технике и методикам применения при различных заболеваниях бальнеофизиотерапевтических процедур: лекарственные ванны, ванны с настоями трав, ручные и ножные ванны, скипидарные ванны (белые, желтые и смешанные), облучение ультрафиолетовыми и инфракрасными лучами, воздействие некоторыми видами электричества. По всем этим методам он давал советы касательно их дифференцированного применения, рассматривал их действие с современных физиологических и патофизиологических позиций.

Великому русскому врачу, так называли А. С. Залманова за границей, принадлежит и ряд важных естественно-научных и общемедицинских мыслей философского звучания. Так, в

книге «Тайная мудрость человеческого организма» он неоднократно повторял: «Жизнь избегает грубых аритмичных, неуправляемых взрывов. Небольшие изменения, маленькие химические реакции при умеренной температуре дают организму сопротивляемость крепче стали и направляются с точностью и тонкостью, не свойственной технике термитов. В этом великая мудрость организма». Своими взглядами он фактически предвосхитил гносеологический принцип эволюции систем А. Н. Колмогорова. В отношении лечения заболеваний А. С. Залманов постоянно подчеркивал, что «идеалом истинной клинической терапии должно быть все большее и большее сокращение фармакологического арсенала и замена лекарств простыми, естественными мероприятиями». Весьма современно и афористично звучат его следующие слова: «Никогда не забывайте, что организм в целом и каждая клетка в отдельности мудрее и умнее всех академий мира». И сегодня назидательно воспринимаются его слова о медицине: «Медицина должна меньше хвалиться малыми достижениями, которые она знает, а подвести итог многому, чего она не знает. Медицина находится еще в младенчестве...» и еще: «Полная, глубокая и неотложная ревизия современной медицины становится неизбежной уже сегодня. Истинное величие человека... заключается в умении исправлять ошибки и допускать новую концепцию, более соответствующую реальности...». С верой в будущее медицины воспринимаются его следующие мысли: «...Придет время, когда биологи, физиологи, врачи, расширяя свою несовершенную оптику, познают с восхищением мудрость организма, столь хрупкого и в то же время столь способного к сопротивлению. Глубокое понимание мудрости жизни проникнет в философию и науку».

Многое из того, о чем думал и о чем мечтал этот незаурядный человек, ученый и философ, талантливый врач подтвердила современная медицинская наука, некоторые его рекомендации стали достоянием физиотерапии. Труды А. С. Залманова и в настоящее время учат думать и действительно помогают страждущим.

В заключение уместно привести мнение известных медиков, прозвучавшее на Международном конгрессе общественного здоровья в Лозанне (1964), о месте А. С. Залманова в истории медицинской мысли и физиотерапии.

Доктор медицины М. Манчини, говоря о залмановской капилляротерапии, констатировал, что «медицина ближайшего будущего найдет свой путь, более гуманный и более физиологический, в указаниях доктора Залманова, который сумел соединить в единый клинический порыв физиологию, патологию и лечение Человека». Профессор М. Полен об А. С. Залманове и его учении сказал следующее: «Врач и философ, наследник великих энциклопедистов доктор Залманов сумел согласовать античные принципы с медицинской традицией вклада в современную науку. Выдающийся специалист, он вновь открыл медицину Человека в целом, тотально уважающую единство индивидуума. Объединяя в одно целое медицину, физиологию, биологию, психологию и ядерную физику, доктор Залманов предлагает медицине новую ориентацию, несущую в себе мудрость и надежду».

Автору настоящей статьи было приятно воскресить память о нашем земляке, методы и идеи которого принесли ему мировую известность в XX веке. Сделать это было еще необходимо и потому, что, как отмечал академик Б. Н. Клосовский, факты, идеи и рассуждения А. С. Залманова направлены на то, чтобы убедить врачей при различных патологических состояниях вместо неисчерпаемого количества химико-фармакологических средств широко применять физические методы лечения. Над реализацией этой идеи сегодня трудятся ты-

сячи представителей физической медицины. Неумолимо бежит время, стремительно прогрессирует медицина и, разумеется, многое из идей и предложений А. С. Залманова устаревают, требует пересмотра и дополнения. Однако продемонстрированные им стремление к непрерывной учебе, огонь познания мудрости человеческого организма и умение философски обобщить накопленные знания еще долго будут служить примером и побудительным стимулом для молодых и думающих врачей в поиске истины и своего пути в медицине и науке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Довганюк А. П. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.— 2012.— № 1.— С. 35—39.
2. Залманов А. С. Тайная мудрость человеческого организма: глубинная медицина.— СПб., 1991.
3. Каменев Ю. Я., Залманов А. С. Капилляротерапия и натуротерапия болезней.— СПб., 2005.
4. Олефиренко В. Т. Водотеплолечение.— М., 1986.
5. Krogh A. *The Anatomy and Physiology of capillaries.*— London, 1936.
6. Salmano A. *Secretes et sagesse du corps.*— Paris, 1958.
7. Salmano A. *Le Miracle de la vie.*— Paris, 1960.
8. Salmano A. *Les Mille chemins de la guerison, de la cellule an soleil.*— Paris, 1965.

Поступила 03.02.12.

Адрес для корреспонденции:

Улащик Владимир Сергеевич.
Институт физиологии НАН Беларуси.
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сл. тел. (8-017) 332-16-00.

©“Здравоохранение”(Минск), 2014

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Здоровикова И. А., Лоскутова С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)

Подписано в печать 22.04.2014.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,25 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,0

Тираж 1971 экз. Зак. 1080

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

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

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Республиканское унитарное предприятие

“Издательство “Белорусский Дом печати”

ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.

Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на “Здравоохранение” обязательна.