

Содержание

Клиническая медицина

Фомина М. П., Дивакова Т. С., Самсонова И. В.
Клинико-патогенетические варианты патологического ангиогенеза и гемодинамических нарушений плаценты при внутриутробной гипоксии плода 2

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Богданович Л. Н., Смычэк В. Б., Богданович А. И.
О государственной политике Республики Беларусь в отношении инвалидов 12

Хоха Р. Н., Парамонова Н. С., Малышко Н. А.
Динамика общей заболеваемости бронхиальной астмой у детей Гродненской области 19

Мавричев С. А., Красный С. А., Евмененко А. А., Шелепень К. Г., Караник В. С., Томчина А. В., Чернякова Ж. Н., Пищик Н. Н., Шарф И. А., Коханович С. В., Вашкевич А. И., Стасенкова С. В., Грицевец Д. М., Морозова О. Ф. Лечение рака эндометрия низкого риска в Беларуси 26

Лекции и обзоры

Манак Н. А., Соловей С. П. Микроваскулярная стенокардия 36

Еремин В. Ф. Современные классификация и номенклатура вируса гепатита С. Подходы к терапии и профилактике 40

Обмен опытом

Синайко В. В., Жаврид Э. А., Артемова Н. А. Модифицированная химиолучевая терапия при высокозлокачественных глиальных опухолях головного мозга 49

Школа молодого ученого

Улащик В. С. Культура и этика научных исследований в биологии и медицине 55

Круглый стол

Организационные мероприятия по профилактике внутрибольничных инфекций в учреждениях здравоохранения 64

История медицины

Абаев Ю. К. Профессор Ф. И. Пастернацкий: жизнь и творчество (к 170-летию со дня рождения) 69

Медицина в лицах

Шумин Н. С. Лазарь Яковлевич Ситерман (1892—1941) 76

В свободный час

Мудрые мысли знаменитых врачей 79

Contents

1

Clinical Medicine

Fomina M. P., Divakova T. S., Samsonova I. V.
Clinic-pathogenetic variants of placenta pathologic angiogenesis and hemodynamic disorders in fetus intrauterine hypoxia

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Bogdanovich L. N., Smychek V. B., Bogdanovich A. I.
To state policy of the Republic of Belarus concerning invalids

Khokha R. N., Paramonova N. S., Malyshko N. A.
Dynamics of general incidence of bronchial asthma among Grodno region children

Mavrichev S. A., Krasny S. A., Evmenenko A. A., Shelepen K. G., Karanik V. S., Tomchina A. V., Tchernyakova Zh. N., Pishchik N. N., Sharf I. A., Kokhanovich S. V., Vashkevich A. I., Stasenкова S. V., Gritsevets D. M., Morozova O. F. Low risk endometrium cancer management in Belarus

Lectures and Reviews

Manak N. A., Solovey S. P. Microvascular angina

Eremyn V. F. Current classification and hepatitis C virus nomenclature. Approaches to management and prevention

Sharing Experience

Sinaika V. V., Zhavrid E. A., Artemova N. A. Modified chemoradiotherapy for high-malignant glial brain tumors

School for Young Scientists

Ulashchik V. S. Culture and ethics of biological and medical scientific investigations

Talking at Round Table

Organizational actions for preventing hospital-acquired infections at health care institutions

History of Medicine

Abayev Yu. K. Professor F. I. Pasternatsky: thread of life and creative work (to the 170th anniversary)

Belarus Medicine in Portraits

Shumin N. S. Lazat Ya. Siterman (1982—1941)

At Leisure Time

Celebrated doctors' profound expressions



М. П. ФОМИНА, Т. С. ДИВАКОВА, И. В. САМСОНОВА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО АНГИОГЕНЕЗА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА

Витебский государственный
медицинский университет

Цель исследования. Определить клинико-патогенетические варианты внутриутробной гипоксии плода на основе изучения уровня ангиогенных факторов, параметров маточно-плацентарного кровотока и морфологии плаценты.

Материал и методы. Обследованы 103 беременные: 1-ю группу составили 23 женщины с внутриутробной гипоксией без нарушения роста плода, 2-ю — 52 пациентки с задержкой роста плода, контрольную — 28 беременных с физиологической беременностью.

Результаты. Определены клинико-патогенетические варианты патологического ангиогенеза и гемодинамических нарушений плаценты при внутриутробной гипоксии плода на основе 2D и 3D доплерометрии маточно-плацентарного кровотока, баланса ангиогенных факторов в крови (плацентарный фактор роста, васкулярный эндотелиальный фактор роста, растворимые рецепторы-1 к васкулярному эндотелиальному фактору роста) и морфологии плаценты. Внутриутробная гипоксия без нарушения роста плода ассоциирована с отсутствием ангиогенного дисбаланса, гипоперфузионным вариантом маточно-плацентарного кровоснабжения и компенсаторными изменениями в плаценте. Гипероксический вариант задержки роста плода связан с наличием проангиогенного дисбаланса, гиповаскуляризационно-гиперперфузионным вариантом маточно-плацентарного кровоснабжения, замедлением созревания плаценты. Гипоксический вариант задержки роста плода ассоциирован с антиангиогенным дисбалансом, гиповаскуляризационно-гипоперфузионным вариантом маточно-плацентарного кровоснабжения с появлением критического кровотока в артерии пуповины, ускоренным созреванием плаценты.

Заключение. Установленные клинико-патогенетические варианты патологического ангиогенеза и гемодинамических нарушений плаценты при внутриутробной гипоксии плода позволяют дифференцировать подход к ранней медикаментозной коррекции плацентарных нарушений (повышение маточно-плацентарной васкуляризации, устранение ангиогенного дисбаланса) для предотвращения гестационных осложнений, улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: внутриутробная гипоксия плода, задержка роста плода, плацентарный ангиогенез, 3D энергетическая доплерометрия плацентарного кровотока.

Проблема диагностики и лечения плацентарных нарушений остается актуальной для акушеров-гинекологов, поскольку сопровождается практически все гестационные осложнения (невынашивание, гестоз, задержка роста плода и т. д.) и неблагоприятные перинатальные исходы (перинатальная заболеваемость и смертность). Плацентарные нарушения мультифакториальны и чаще развиваются в течение нескольких недель и месяцев, клинически манифестируя в виде внутриутробной гипоксии плода вплоть до максимальных ее проявлений — задержки роста плода. Многокомпонентная симптоматическая терапия (витамины, антигипоксанты, антиагреганты, спазмолитики, токолитики), усиливающая кровоток в межворсинчатом пространстве плаценты, обуславливает полипрагмазию и реперфузионные повреждения плаценты, которые ассоциированы с усугублением межворсинчатой ишемии и необходимостью досрочного родоразрешения [1, 2]. Современные представления о патогенезе плацентарных нарушений (неполноценная гестационная трансформация спиральных артерий матки, гипоксия и гипероксия в межворсинчатом пространстве, дисбаланс факторов роста) объясняют необходимость выделения клинико-патогенетических вариантов внутриутробной гипоксии плода на основе клинического течения гестации, доплерометрии маточно-плацентарного кровотока, баланса ангиогенных факторов и морфологического исследования плаценты [3, 4].

Нормальный плацентогенез определяет адекватное кровоснабжение межворсинчатого пространства, которое обеспечивается дилатационной трансформацией спиральных артерий в результате инвазии трофобласта [3, 5]. Поверхностная инвазия трофобласта приводит к неполноценной конверсии спиральных артерий, обуславливая сохранение узкого просвета сосудов и ишемию межворсинчатого пространства. Уровень кислорода в интервиллезном пространстве определяет баланс проангиоген-

ных факторов (васкулярный эндотелиальный фактор роста — VEGF, плацентарный фактор роста — PlGF) и их ингибитора (растворимый рецептор-1 васкулярного эндотелиального фактора роста — sFlt-1) [6]. Экспрессия VEGF повышается при гипоксии межворсинчатого пространства, усиливая ветвление сосудов плаценты [7, 8]. PlGF индуцирует созревание плаценты, формирование терминальных ворсин, их васкуляризацию в условиях межворсинчатой нормооксигенации или гипероксии [6, 9]. Первая половина физиологической беременности характеризуется высоким синтезом VEGF и умеренной экспрессией PlGF в плаценте, но с 25-й недели PlGF начинает преобладать над VEGF, что сопровождается сменой ангиогенеза в ворсинах от разветвляющегося типа к неразветвляющему [6, 7, 10]. VEGF и PlGF в крови необратимо связываются с антиангиогенным рецептором sFlt-1, высокое содержание которого индуцирует эндотелиальную дисфункцию и нефротический синдром (протеинурия, гипертензия, гломерулярный эндотелиоз) [11, 12]. Ранняя диагностика клинко-патогенетических вариантов внутриутробной гипоксии от легких форм с нормальным весом плода до тяжелых форм, манифестирующих в виде задержки роста плода, позволит дифференцировать тактику ведения беременности на основе направленной медикаментозной терапии, выбор времени и способ родоразрешения.

Целью исследования являлось определение клинко-патогенетических вариантов внутриутробной гипоксии плода на основе изучения уровня ангиогенных факторов, параметров маточно-плацентарного кровотока и морфологии плаценты.

Материал и методы

Обследованы 103 женщины с одноплодной маточной беременностью в возрасте 18—40 лет, которые были разделены на 3 группы в зависимости от перинатальных исходов. В 1-ю группу включены 23 женщины, родившие детей с внутриутробной гипоксией (перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия, асфиксия) и нормальным весом (10—90% для гестационного возраста). Вторую группу составили 52 женщины с задержкой роста плода, диагностированной на основе ультразвуковой фетометрии: окружность живота менее 5% и предполагаемый вес менее 10% для срока гес-

тации при снижении прироста указанных параметров. В контрольную группу включены 28 женщин без тяжелой экстрагенитальной патологии, родившие здоровых доношенных детей. Критериями исключения были хромосомные аномалии, врожденные пороки развития и гемолитическая болезнь у плодов.

Забор крови у беременных для определения факторов ангиогенеза (VEGF, PlGF, sFlt-1) выполнен в 28—34 нед. Уровень VEGF в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Вектор-Бест (Россия). Концентрацию PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови исследовали методом ИФА наборами Quantikine («R&D Systems», США, Канада). Для каждого фактора роста рассчитывали кратное медианы (MoM) путем деления абсолютной концентрации на медиану в установленном срок беременности.

Всем беременным в 28—34 нед проведено ультразвуковое исследование плода с плацентометрией и оценкой околоплодных вод на аппарате «Voluson 730 Expert» («GE Medical Systems», Австрия). Кровоснабжение матки и плода оценивали по данным 2D доплерометрии маточных и пуповинных артерий с анализом кривых скоростей кровотока и индексов резистентности (ИР). Всем беременным в 28—34 нед гестации выполнена 3D энергетическая доплерометрия кровотока децидуо-миометриальной области матки и функционально значимых зон плаценты (центральная, парацентральные) с определением индекса васкуляризации (VI — содержание сосудов в объеме ткани), индекса кровотока (FI — средняя интенсивность кровотока). Децидуо-миометриальная область матки включала ложе плаценты и миометрий при его толщине менее 1 см; если слой миометрия в зоне измерения составлял более 1 см, то в децидуо-миометриальную область включали плацентарное ложе и 1 см прилежащего миометрия [13].

Гистоморфологическое исследование плацент проводили по стандартной методике с фиксацией в 10% нейтральном забуференном формалине. После проводки серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При исследовании гистологических препаратов использовали компьютерную систему анализа изображений (микроскоп «Leica DM 2000» с цифровой камерой и лицензионной программой «Leica Application

Suite», Version 3.6.0), с помощью которой при увеличении 100, 200, 400 оценивали гистоморфологические изменения.

Статистический анализ выполнен в прикладной программе STATISTICA 6.0 непараметрическими методами с описанием медианы (Me), 25% и 75%. При множественном сравнении выборок применяли критерии Краскела—Уоллиса и Данна, при анализе таблиц сопряженности качественных признаков — критерий χ^2 с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Плацентарные нарушения, клинически проявляющиеся в III триместре внутриутробной гипоксией плода, ассоциированы с дисбалансом про- и антиангиогенных факторов в крови у беременных. По данным многих исследователей, у беременных с задержкой роста плода экспрессия PIGF снижена [14, 15]. Однако наши исследования концентрации PIGF в крови у беременных 2-й группы показали, что задержка роста плода связана с низкими и высокими уровнями PIGF (ниже и выше 1-го квартиля в контроле) [16]. Экстраполяция значений концентрации PIGF менее 1-го квартиля (менее 0,86 MoM) в контроле на 2-ю группу позволила разделить последнюю на две подгруппы: 2А — женщины с PIGF выше 0,86 MoM (n=20) и 2Б — с PIGF ниже 0,86 MoM (n=32). В подгруппе 2А отмечена тенденция к росту PIGF в 1,9 раза и VEGF — в 1,5 раза по отношению к контрольным значениям (P=0,55), тогда как уровень sFlt-1 не отличался от контроля, что указывало на проангиогенный дисбаланс с преобладанием эффектов VEGF и PIGF (табл. 1). Исследование содержания факторов роста в крови в подгруппе 2Б показало увеличение sFlt-1 в 15,6 раза на фоне снижения PIGF в 2,6 раза и VEGF в 1,9 раза по сравнению с контролем. Такое преобладание рецепторов sFlt-1, блоки-

рующих эффекты VEGF и PIGF, свидетельствовало о том, что беременность протекала в условиях антиангиогенного дисбаланса.

В группах пациенток с плацентарными нарушениями достоверно чаще встречалось невынашивание, аномальное количество околоплодных вод (табл. 2). Первая группа отличалась высокой частотой многоводия (30,4%, P=0,006), в подгруппе 2А чаще встречалась анемия в I—II триместрах (35,0%, P=0,001). Течение беременности в I триместре в подгруппе 2Б характеризовалось высокой частотой ретрохориальных гематом, в III триместре — маловодия и гестоза, неблагоприятными перинатальными исходами (P<0,01). Частота досрочного оперативного родоразрешения в подгруппе 2Б была в 1,8 раза выше, чем в подгруппе 2А (P=0,008).

2D и 3D доплерометрия маточно-плацентарного кровотока в 28—34 нед позволила обнаружить типичные для каждой группы патологические варианты кровоснабжения (табл. 3).

Первая группа по данным 2D доплерометрии маточно-плацентарного кровотока не отличалась от контроля (рис. 1). При 3D доплерометрии в 1-й группе (рис. 2) обнаружен гипоперфузионный вариант маточно-плацентарного кровоснабжения (снижение FI на 18,6% в децидуо-миометриальной области по сравнению с контролем, P=0,0006). В 1-й группе плаценты характеризовались увеличением количества терминальных ворсин с выраженным ветвлением капилляров, что указывало на преобладание разветвляющего ангиогенеза и компенсаторных процессов (рис. 3). Увеличение терминальных ворсин предопределяло сужение межворсинчатого пространства и снижение интервиллезной перфузии (табл. 4). Гистологическое исследование плаценты в 1-й группе указывало на высокую частоту васкулитов хориальной пластинки и пуповины (табл. 5). Отсутствие ангиогенного дисбаланса, минимально выра-

Таблица 1

Содержание факторов роста в крови у беременных в 28—34 нед гестации

Фактор роста, MoM	1-я группа	2-я группа		Контроль	Достоверность различий по критерию Краскела—Уоллиса
		подгруппа 2А	подгруппа 2Б		
PIGF	1,40 [1,12—2,61]	1,87 [1,15—2,27]	0,38 [0,20—0,62]*	1,00 [0,86—1,25]	P<0,0001
VEGF	1,21 [0,95—1,54]	0,69 [0,32—1,13]	0,54 [0,16—1,36]	1,00 [0,44—1,39]	P=0,06
sFlt-1	0,97 [0,80—1,46]	1,06 [0,81—3,64]	15,59 [8,59—18,49]**	1,00 [0,56—1,56]	P<0,0001

*P<0,05, **P<0,01 — достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе по критерию Данна.

Таблица 2

Течение беременности и перинатальные исходы у обследованных пациенток

Течение беременности и перинатальные исходы	1-я группа	2-я группа		Контроль
		подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
Угрожающий и начавшийся выкидыш, в том числе ретрохориальные гематомы	9 (39,1%)** 1 (4,4%)	9 (45,0%)*** 1 (5,0%)	10 (32,3%)** 7 (21,9%)*	0
Гестоз, в том числе средней и тяжелой степени	5 (21,7%) 0	2 (10,0%) 0	13 (40,6%)** 6 (18,8%)	0
Маловодие	0	6 (30,0%)*	18 (56,3%)***	0
Многоводие	7 (30,4%)*	3 (15,0%)	0	0
Анемия беременных в I—II триместрах	3 (13,0%)	7 (35,0%)**	7 (21,9%)	0
Досрочное оперативное родоразрешение	1 (4,4%)	10 (50,0%)***	28 (87,5%)***	0
Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия	7 (30,4%)*	17 (85,0%)***	26 (81,3%)***	0
Экстремально низкая и очень низкая масса тела ребенка	0	1 (5,0%)	12 (37,5%)**	0
Асфиксия новорожденного	1 (4,4%)	2 (5,0%)	11 (34,4%)**	0
Перинатальная смертность	0	0	1 (3,1%)	0

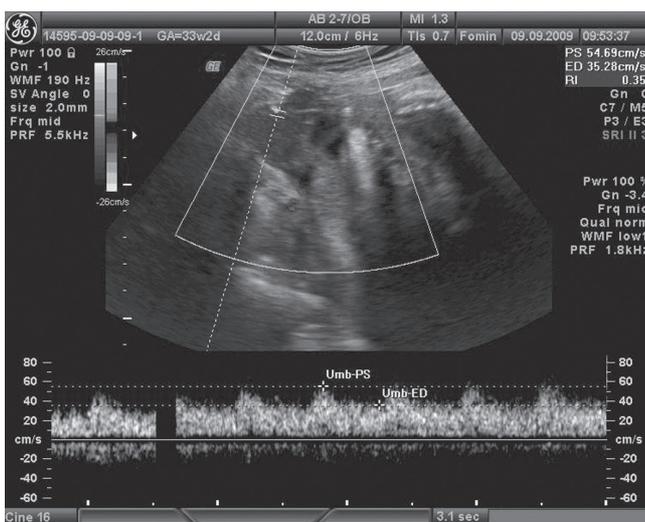
* $P \leq 0,017$, ** $P < 0,001$, *** $P < 0,0001$ — достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе по критерию χ^2 с поправкой Бонферрони.

Таблица 3

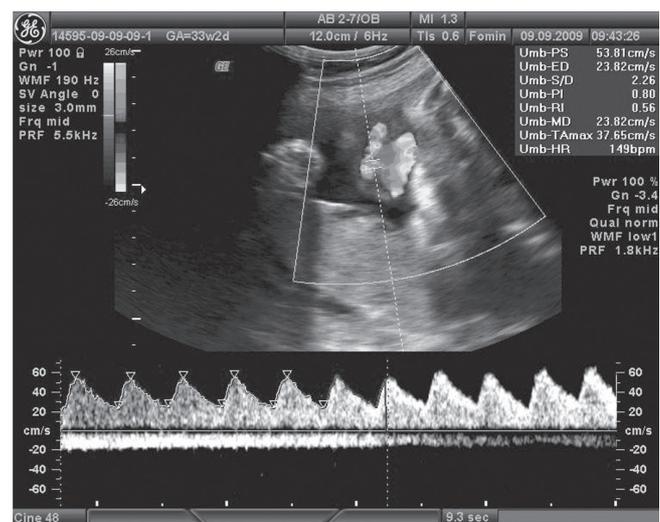
Нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным 2D доплерометрии у обследованных пациенток

Нарушение маточно-плацентарного кровотока	1-я группа	2-я группа		Контроль
		подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
ИР маточных артерий >95%, в том числе раннедиастолическая дикротическая выемка	3 (13,0%) 0	6 (30,0%) 2 (10,0%)	25 (78,1%)* 21 (65,6%)*	2 (7,1%) 0
ИР артерии пуповины >95% с положительным диастолическим компонентом	0	3 (15,0%)	0	0
Критический кровоток в артерии пуповины	0	0	10 (31,3%)*	0
Всего...	3 (13,0%)	9 (45,0%)*	26 (81,3%)*	2 (7,1%)

*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе по критерию χ^2 с поправкой Бонферрони ($P < 0,01$).



а



б

Рис. 1. Импульсная доплерометрия у пациентки Г. (1-я группа), 33 нед: а — правая маточная артерия: нормальная кривая скорости кровотока (ИР=0,35); б — артерия пуповины: нормальная кривая скорости кровотока в артерии пуповины выше базальной линии (ИР=0,56)

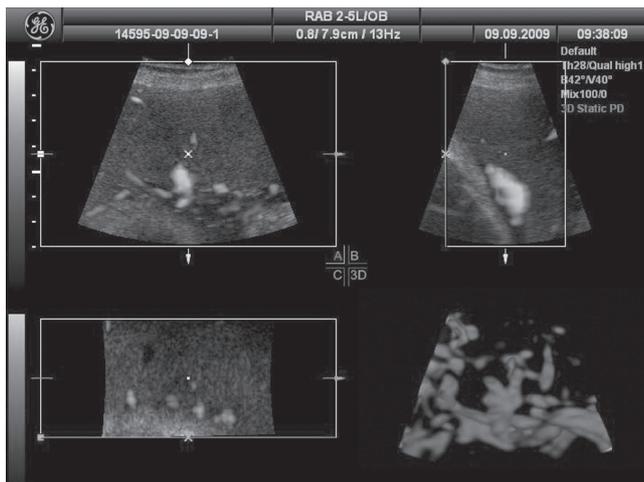


Рис. 2. 3D энергетическое доплеровское картирование плаценты у беременной Г.: гипоперфузия децидуо-миометриальной области (VI=18,7%, FI=41,3).

Родоразрешена посредством кесарева сечения в 38 нед, новорожденный 2850 г (14‰) с церебральной возбудимостью

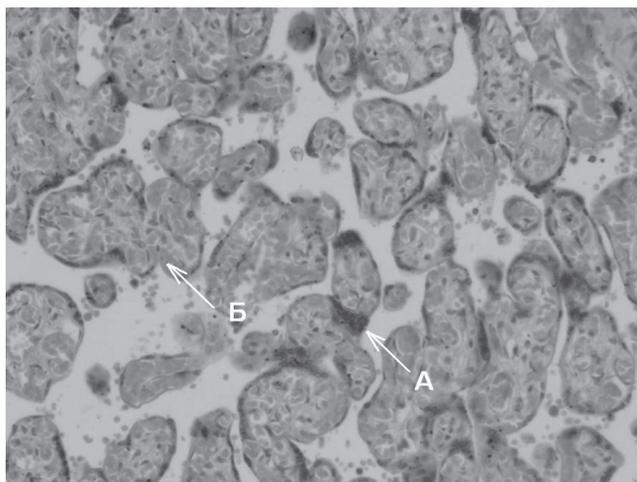


Рис. 3. Гистологическое исследование плаценты у пациентки Г.: синцитиальные узелки на поверхности ворсин хориона (стрелка А); ангиоматоз ворсин хориона (стрелка Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Т а б л и ц а 4

Объемный кровоток в маточно-плацентарной области у обследованных пациенток

Область исследования	3D индекс	1-я группа	2-я группа		Контроль	Достоверность различий по критерию Краскела—Уоллиса
			подгруппа 2А	подгруппа 2Б		
Децидуо-миометриальная	VI, %	28,1 [12,3—36,3]	18,6 [8,8—29,6]*	13,7 [4,8—28,6]**	38,4 [21,0—64,3]	P<0,0001
	FI	44,7 [38,4—52,9]**	55,1 [45,9—61,4]	47,9 [38,3—55,6]*	54,9 [46,7—63,1]	P<0,0001
Плацента	VI, %	13,5 [6,4—21,7]	17,6 [11,7—20,3]	9,8 [6,9—15,3]	11,3 [7,2—18,1]	P=0,003
	FI	40,4 [37,4—43,7]	45,1 [41,3—49,2]*	42,7 [39,8—45,3]	39,9 [36,7—45,1]	P=0,0006

*P<0,01, **P<0,001 — достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе по критерию Данна.

Т а б л и ц а 5

Гистологическая структура последов у обследованных пациенток

Характеристика последа	1-я группа	2-я группа		Контроль
		подгруппа 2А	подгруппа 2Б	
Гипоплазия плаценты	0	9 (45,0%***)	19 (59,4%***)	0
Диссоциированное созревание плаценты	3 (13,0%)	4 (20,0%)	7 (21,9%)	2 (7,1%)
Ускоренное созревание плаценты	0	0	13 (40,6%**)	0
Компенсаторные изменения в плаценте	12 (52,2%)	3 (15,0%)	16 (50,0%)	11 (39,3%)
Псевдоинфаркты плаценты	2 (8,7%)	2 (10,0%)	11 (34,4%**)	0
Виллузит, интервиллузит	4 (17,3%)	5 (25,0%*)	1 (3,1%)	0
Эндovasкулит пуповины и хориальной пластинки	5 (21,7%*)	0	1 (3,1%)	0

*P≤0,017, **P<0,001, ***P<0,0001 — достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе по критерию χ² с поправкой Бонферрони.

женные нарушения маточно-плацентарной гемодинамики и изменения морфологии плаценты указывали на нормальный плацентогенез, предопределяющий адекватный рост плода в течение беременности. При этом маточные со-

кращения (ложные схватки накануне родов, схватки в родах) на фоне преобладания инволюционных изменений над компенсаторными процессами в плаценте после 37-й недели гестации могли провоцировать выраженную ише-

мию межворсинчатого пространства, в условиях которой нарушалось плацентарное кровообращение, и клинически манифестировала внутриутробная гипоксия плода.

В подгруппе 2А у 70% беременных кровотоки в маточных артериях интерпретировали как нормальный, в 15% случаев обнаружен патологический кровоток в артерии пуповины с положительным диастолическим компонентом (рис. 4). 3D доплерометрия у пациенток в подгруппе 2А (рис. 5) позволила выявить гиповаскуляризацию децидуо-миометриальной области (VI=5,4%, FI=48,4), гиперперфузия плаценты (VI=17,9%, FI=53,5). Родоразрешение кесаревым сечением в 36 нед, новорожденный 1790 г (2‰) с церебральной возбудимостью

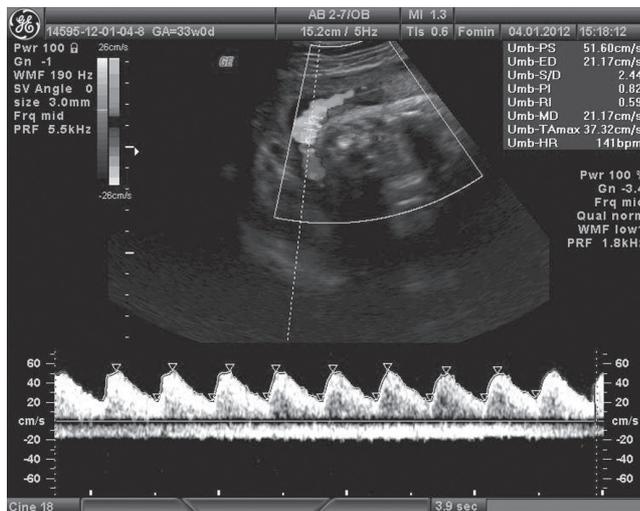


Рис. 4. Импульсная доплерометрия артерии пуповины у беременной Е. (подгруппа 2А), 33 нед: нормальная кривая скорости кровотока в артерии пуповины выше базальной линии (IP=0,59)

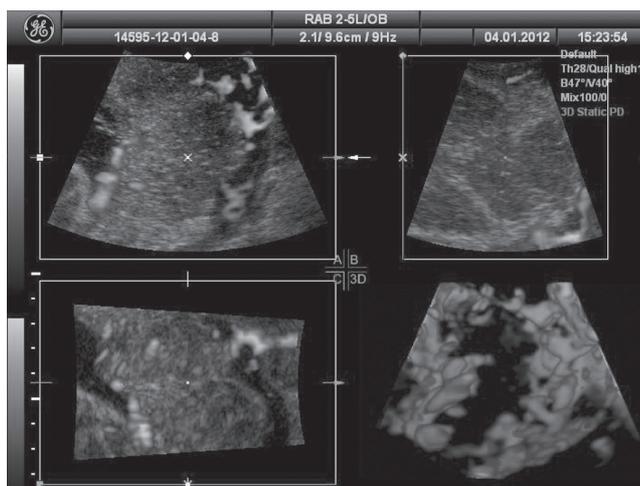


Рис. 5. 3D энергетическое доплеровское картирование плаценты у беременной Е., 33 нед: гиповаскуляризация децидуо-миометриальной области (VI=5,4%, FI=48,4), гиперперфузия плаценты (VI=17,9%, FI=53,5). Родоразрешение кесаревым сечением в 36 нед, новорожденный 1790 г (2‰) с церебральной возбудимостью

маточно-плацентарного кровоснабжения (снижение VI децидуо-миометриальной области на 51,6% с возрастанием FI плаценты на 11,5%, $P < 0,01$) (см. табл. 4).

Морфологически в плацентах у женщин из подгруппы 2А определялись в основном зрелые промежуточные ворсины, что отражало дефицит терминальных ворсин и свидетельствовало о торможении созревания ворсинчатого дерева. Гистологическое исследование плацент показало сужение просвета артериол в ворсинах за счет гипертрофии медиальной оболочки и облитерацию сосудов эндотелиальными клетками (рис. 6). Такая картина поражения ворсинчатого дерева сочеталась с эктазией и полнокровием венул, в которых часто обнаруживали тромбы. В дилатированных венах стволовых ворсин выявляли депозиты солей кальция, которые при 2D ультразвуковой плацентографии до родов визуализировали в виде мелких гиперэхогенных включений (рис. 7). По мнению некоторых исследователей, дистрофическая кальцификация стенок сосудов ворсин может быть исходом тромбозов, случившихся задолго до родов [17, 18]. В каждой 4-й плаценте в подгруппе 2А отмечались воспалительные изменения (виллузит, интервиллузит). Частота встречаемости компенсаторных изменений



Рис. 6. Гистологическое исследование плаценты у женщины Е.: инволюционные изменения плаценты с депозитами солей кальция в стволовой ворсине (стрелка А); перивиллезные отложения фибриноида с замурованными ворсинами (стрелки Б); опорные ворсины с сужением просвета артериол и эктазией венул (стрелка В); монорморфные зрелые промежуточные ворсины (стрелка Г).

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

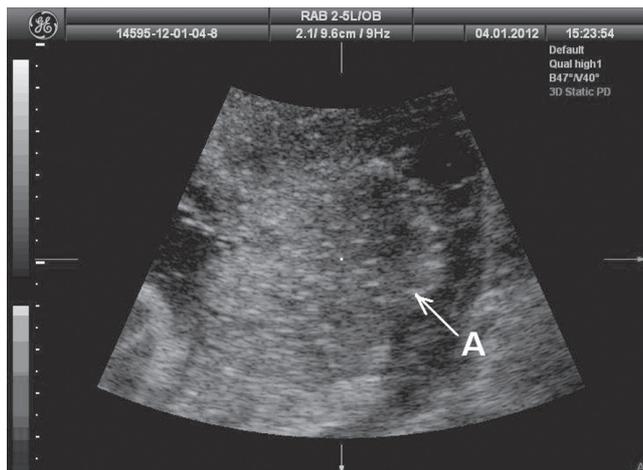


Рис. 7. 2D ультразвуковая визуализация плаценты у беременной Е.: гиперэхогенные мелкие диффузно расположенные включения в плаценте (стрелка А)

в плацентах (гиперемия и гиперплазия капилляров ворсин, синцитиальные узелки) в данной подгруппе была в 3,2 раза меньше, чем в остальных группах (см. табл. 5).

Наблюдаемый у женщин из подгруппы 2А патологический высокорезистентный кровоток в артерии пуповины с положительным диастолическим компонентом при 2D доплерометрии можно объяснить преобладанием облитерационной ангиопатии опорных ворсин с эктазией их венозного русла. Гиповаскуляризация децидуо-миометриальной области по данным 3D доплерометрии в III триместре у беременных с высоким PIGF (более 0,86 MoM) подтверждала недостаточное вовлечение спиральных артерий в гестационную трансформацию. Это предопределило снижение межворсинчатого кровотока и интервиллезную ишемию, которая, по данным исследователей [6, 19], способствует избыточной экспрессии VEGF. Ранее полученные результаты собственных исследований подтвердили высокий синтез VEGF в 18—22 нед гестации при плацентарных нарушениях [20]. Повышенная экспрессия VEGF в условиях гипоксии межворсинчатого пространства индуцировала образование интенсивно ветвящихся плацентарных сосудов и множественных артерио-венозных шунтов, параллельная работа которых обеспечивала сброс дезоксигенированной фетальной крови в венозное русло плаценты для возврата плоду по вене пуповины. Гипоксическая стимуляция приводила к пролиферации эндотелия (эндотелиальная гиперплазия) и в итоге к облитерационной ангиопатии ворсин, которую можно рассматривать

в качестве морфологического субстрата гиперперфузии плаценты, выявленной у пациенток в подгруппе 2А при 3D доплерометрии. Можно предположить, что такое патологическое функционирование маточно-плацентарной области постепенно снижало экстракцию кислорода из межворсинчатого пространства, способствуя нормооксигенации, в дальнейшем усугубляя интервиллезную гипероксию и связанный с ней оксидативный стресс с повреждением ворсин (избыточное отложение фибриноида, фибриноидный некроз). Нормооксигенация и нарастающая гипероксия межворсинчатого пространства объясняют высокую экспрессию PIGF в материнской крови, выявленную у 38,5% беременных с задержкой роста плода ($P=0,01$), и тенденцию к угнетению синтеза VEGF ($P=0,33$). Возникший дисбаланс проангиогенных факторов (преобладание экспрессии PIGF над VEGF) блокирует ветвление ворсин и пролиферацию трофобласта, индуцируя развитие длинных слабоветвящихся зрелых промежуточных ворсин (неразветвляющийся ангиогенез) и гипоплазии плаценты.

Таким образом, учитывая проангиогенный дисбаланс ($PIGF > 0,86$ MoM, $sFlt-1 < 3,6$ MoM) и гиповаскуляризационно-гиперперфузионный вариант маточно-плацентарного кровоснабжения у женщин с гипероксическим вариантом задержки роста плода, патогенетически обоснована терапия, направленная на повышение маточно-плацентарной васкуляризации до 16-й недели и подавление избыточной экспрессии VEGF во II—III триместрах. Данные собственных [20] и зарубежных [21, 22, 23] исследований показали, что прием низких доз аспирина (75—150 мг/сут) до 16-й недели гестации улучшает плацентацию путем подавления экспрессии VEGF и вазодилатации плацентарного ложа (блокада циклооксигеназ, тормозящих синтез вазоконстриктора тромбосана A2 и простагландина E2).

В подгруппе 2Б в 2,6 раза чаще, чем в подгруппе 2А, выявляли патологический кровоток в маточных артериях ($P=0,002$). Типичной для подгруппы 2Б была регистрация раннедиастолической дикротической выемки в маточных артериях (рис. 8, а), которая визуализировалась в 6,6 раза чаще, чем в подгруппе 2А ($P=0,0003$). У каждой третьей беременной выявлен нулевой диастолический (критический) кровоток в артерии пуповины (рис. 8, б). При 3D доплеро-

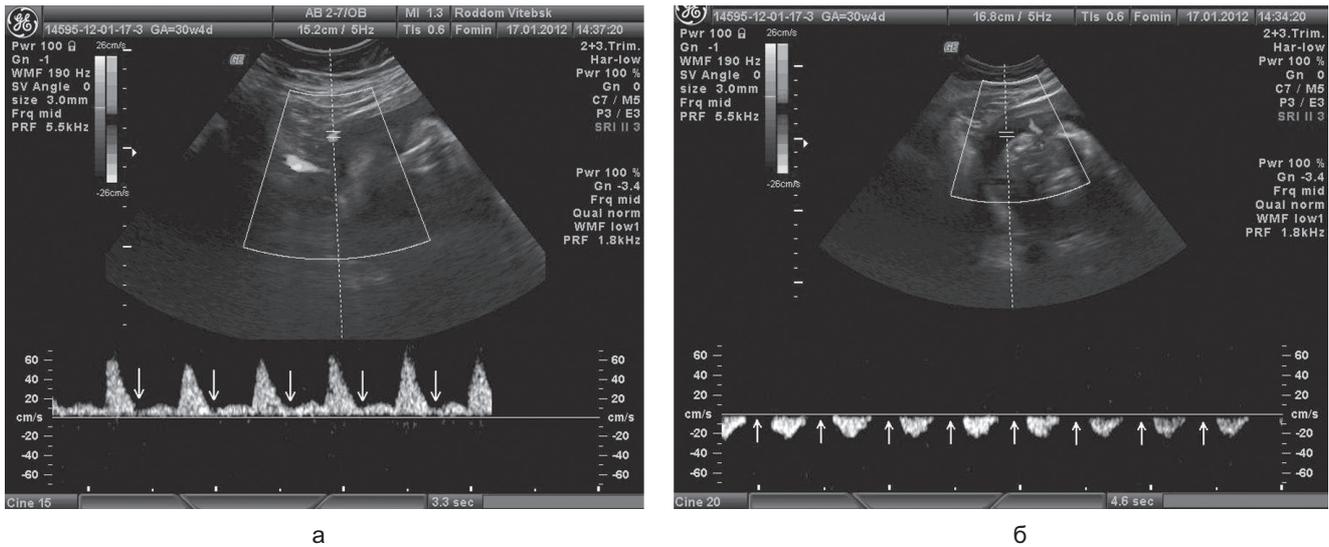


Рис. 8. Импульсная доплерометрия у беременной Г. (подгруппа 2Б), 30 нед, гестоз средней степени тяжести: а — правая маточная артерия: кривая скорости кровотока с раннедиастолическими дикротическими выемками (стрелки) с ИР=0,74 (>95%); б — артерия пуповины: нулевой диастолический кровоток (стрелки указывают на отсутствие диастолического компонента)

метрии у женщин из подгруппы 2Б (рис. 9) обнаружен гиповаскуляризационно-гипоперфузионный вариант маточно-плацентарного кровоснабжения (в децидуо-миометриальной зоне VI снижен на 64,3%, FI — на 12,8%, $P=0,004$) (см. табл. 4).

При гистологическом исследовании плацент в подгруппе 2Б выявлены множественные синцитиальные узелки ворсин до 32-й недели гестации, которые отражали преждевременное формирование терминальных слабоветвящихся

ворсин со склерозом стромы и единичными узкими капиллярами в центральных зонах, указывая на ускоренное созревание плаценты (рис. 10). Преобладание продольных срезов зрелых промежуточных ворсин в гистологических препаратах плацент также свидетельствовало о нарушении формирования терминальных ворсин [24]. Такая морфология плацент соответствовала картине неразветвляющегося ангиогенеза, описанной ранее [10, 25, 26]. Обнаружены многочисленные зоны фибриноидного некроза



Рис. 9. 3D энергетическое доплеровское картирование плаценты беременной Г., 30 нед: гиповаскуляризация с гипоперфузией децидуо-миометриальной области (VI=5,5%, FI=37,8). Скудный кровоток плацентарного ложа и хориальной пластинки, ахроматичная плацента (VI=1,4%, FI=46,6). Родоразрешение посредством кесарева сечения в 30 нед, новорожденный 970 г (0%) с церебральной депрессией

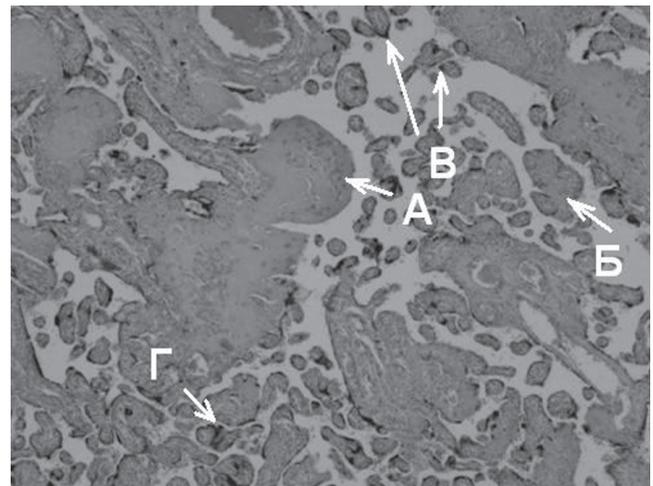


Рис. 10. Гистологическое исследование плаценты у женщины Г.: фибриноидный некроз ворсин (стрелка А), избыточное экстравиллезное отложение фибриноида (стрелка Б), синцитиальные узелки на поверхности ворсин (стрелки В), преобладают мелкие слабоветвящиеся гиповаскуляризованные ворсинки с плотной стромой (стрелка Г). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

ворсин и избыточного интервиллезного отложения фибриноида (псевдоинфаркты), что обуславливало сужение межворсинчатого пространства и предопределяло снижение маточно-плацентарной перфузии.

В качестве морфологической основы патологического кровотока в маточных и пуповинных артериях при 2D доплерометрии рассматривается незрелость ворсинчатого дерева плаценты и неполноценная плацентация [27, 28]. Обнаруженная при 3D доплерометрии децидуо-миометриальная гиповаскуляризация и гипоперфузия на фоне низкого уровня PIGF ($<0,86$ MoM) подтверждала первостепенную роль неполноценной гестационной трансформации спиральных артерий, которая предопределяла ишемию межворсинчатого пространства. Согласно исследованиям А. Н. Солоницына, J. C. Kingdom и соавт., гипоксия в интервиллезном пространстве усиливает синтез VEGF, способствуя интенсивной экспрессии sFlt-1 [19, 29]. Необратимое связывание PIGF и VEGF с рецепторами-антагонистами sFlt-1 приводит к уменьшению этих факторов роста в крови. В результате подавляется пролиферация трофобласта и ветвление капилляров в терминальных ворсинах. Блокада проангиогенных факторов (VEGF, PIGF) и усиленная экспрессия sFlt-1 свидетельствуют о наличии антиангиогенного дисбаланса у обследованных в подгруппе 2Б, сопровождаемого угнетением разветвляющегося ангиогенеза и преждевременным созреванием плаценты. В процессе плацентогенеза начинают преобладать слабоветвящиеся гиповаскуляризованные ворсины с плотной стромой, предопределяя гипоплазию плаценты (см. табл. 5).

Учитывая антиангиогенный дисбаланс ($PIGF < 0,86$ MoM, $sFlt-1 > 8,6$ MoM) и гиповаскуляризационно-гипоперфузионный вариант маточно-плацентарного кровоснабжения у женщин с гипоксическим вариантом задержки роста плода, перспективным направлением патогенетической терапии является повышение маточно-плацентарной васкуляризации и подавление экспрессии sFlt-1. Ранее проведенные исследования позволили установить, что прием дидрогестерона до 16-й недели повышает васкуляризацию в 1,9 раза, уменьшает маточно-плацентарную перфузию на 21,9%, снижает уровень экспрессии sFlt-1 на 36,0% [20, 30]. Такой эффект дидрогестерона можно объяснить повышением ветвления сосудов ворсин: увеличение

васкуляризации плаценты связано с увеличением количества сосудов, а гипоперфузия плаценты возникает при снижении скорости кровотока в условиях усиления извитости сосудов. В свете современных представлений о плацентогенезе в условиях гипоксии в ранние сроки физиологической гестации [4, 27] мы рассматриваем гипоперфузию плаценты на фоне роста ее васкуляризации как феномен, отражающий усиление интенсивности разветвляющегося плацентарного ангиогенеза.

Выводы

1. Определены 3 варианта патологического ангиогенеза и гемодинамических нарушений плаценты (внутриутробная гипоксия без нарушения веса плода, гипероксический и гипоксический варианты задержки роста плода) на основе исследования маточно-плацентарного кровотока, баланса ангиогенных факторов крови и морфологии плаценты, что позволяет рассматривать задержку роста плода как максимально неблагоприятный исход внутриутробной гипоксии и обуславливает необходимость медикаментозной коррекции с ранних сроков гестации.

2. Внутриутробная гипоксия без нарушения роста плода характеризуется отсутствием у беременных ангиогенного дисбаланса в крови, многоводием (30,4%), гипоперфузионным вариантом маточно-плацентарного кровоснабжения (снижение FI децидуо-миометриальной зоны на 18,6%), морфологической картиной компенсаторных изменений в плаценте, васкулитов хориальной пластинки и пуповины.

3. Гипероксический вариант задержки роста плода ассоциирован с проангиогенным дисбалансом в крови ($PIGF > 0,86$ MoM, $sFlt-1 < 3,6$ MoM), анемией во I—II триместрах (35,0%), высокорезистентным кровотоком в артерии пуповины в III триместре (15,0%), гиповаскуляризационно-гиперперфузионным вариантом маточно-плацентарного кровоснабжения (снижение VI децидуо-миометриальной зоны на 51,6%, рост FI плаценты на 11,5%), морфологической картиной воспаления и замедления созревания плаценты, слабой выраженностью компенсаторных процессов в плаценте.

4. Гипоксический вариант задержки роста плода связан с антиангиогенным дисбалансом в крови ($PIGF < 0,86$ MoM, $sFlt-1 > 8,6$ MoM), ретрохориальными гематомами в I триместре (21,9%),

гестозом (40,6%), маловодием (56,3%) и критическим кровотоком в артерии пуповины (31,3%) в III триместре, гиповаскуляризационно-гипоерфузионной формой маточно-плацентарного кровоснабжения (снижение VI на 51,6%, FI — на 12,8% в децидуо-миометриальной зоне), морфологической картиной ускоренного созревания плаценты.

ЛИТЕРАТУРА

- Hung T. H., Burton G. J. // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 45, № 3.— P. 189—200.
- Jones M. L., Mark P. J., Waddell B. J. // *Reproduction.*— 2013.— Vol. 146, № 6.— P. 539—547.
- Benirschke K., Burton G. J., Baergen R. N. *Pathology of the Human Placenta.*— New York, 2012.
- Burton G. J. // *J. Anat.*— 2009.— Vol. 215.— P. 27—35.
- Радзинский В. Е., Милованов А. П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности.— М., 2004.
- Blajic J., Djakovic A., Ivanisevic M., et al. // *Gynaecol. Perinatol.*— 2010.— Vol. 19, № 1.— P. 10—15.
- Лукьянова Е. В., Волощук И. Н., Липман А. Д. и др. // *Акушерство и гинекология.*— 2009.— № 2.— С. 5—8.
- Lee E. S., Oh M. J., Jung J. W., et al. // *J. Korean Med. Sci.*— 2007.— Vol. 22.— P. 94—98.
- Taylor R. N., Grimwood J., Taylor R. S., et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2003.— Vol. 188, № 1.— P. 177—182.
- Kaufmann P., Mayhew T. M., Charnock-Jones D. S. // *Placenta.*— 2004.— Vol. 25, № 2—3.— P. 114—126.
- Jacobs M., Nassar N., Roberts C. L., et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.*— 2011.— Vol. 9, № 77.— P. 1—8.
- Jeevaratnam K., Nadarajah V. D., Judson J. P., et al. // *BMC Pregn. Childbirth.*— 2010.— Vol. 58, № 10.— P. 1—8.
- Hafner E., Metzgenbauer M., Stumpfgen I., et al. // *Placenta.*— 2010.— Vol. 31, № 9.— P. 756—763.
- Levine R. J., Maynard S. E., Qian C., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 350, № 7.— P. 672—683.
- Torry D. S., Mukherjee D., Arroyo J., Torry R. J. // *Reprod. Sci.*— 2003.— Vol. 10, № 4.— P. 178—188.
- Фомина М. П., Дивакова Т. С. // *Здравоохранение.*— 2012.— № 10.— С. 4—8.
- Veerbeek J. H. W., Nikkels P. G. J., Torrance H. L., et al. // *Placenta.*— 2014.— Vol. 35.— P. 696—701.
- Redline R. W., Ariel I., Baergen R. N., et al. // *Pediatr. Dev. Pathol.*— 2004.— Vol. 7, № 5.— P. 443—452.
- Kingdom J. C., Kaufmann P. // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 1999.— Vol. 474.— P. 259—275.
- Дивакова Т. С., Фомина М. П. // *Мед. новости.*— 2014.— № 2 (233).— С. 67—72.
- Roberge S., Nicolaidis K. H., Demers S., et al. // *JUOG.*— 2013.— Vol. 41, № 5.— P. 491—499.
- Holmes C. E., Jasielec J., Levis J. E., et al. // *Clin. Transl. Sci.*— 2013.— Vol. 6, № 5.— P. 386—390.
- Zhang X., Wang Z., Wang Z., et al. // *Oncol. Rep.*— 2013.— Vol. 29, № 5.— P. 1907—1913.
- Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. *Патология плода.*— СПб., 2002.
- Haeussner E., Buehlmeier A., Schmitz C., et al. // *Sci. Rep.*— 2014.— Vol. 4, № 6192.— P. 1—8.
- Ларина Е. Б., Мамедов Н. Н., Нефедова Н. А. и др. // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.*— 2013.— Т. 12, № 1.— С. 22—27.
- Jauniaux E., van Oppenraaij R. H., Burton G. J. // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*— 2010.— Vol. 22, № 6.— P. 452—457.
- Lau W. L., Lam H. S. W., Leung W. C. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*— 2007.— Vol. 29.— P. 232—235.
- Солоницын А. Н. Клиническое значение маркеров ангиогенеза для определения тяжести гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2008.
- Fomina M. // *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.*— 2013.— Vol. 35, № 4.— P. 563—566.

Поступила 02.07.15.

CLINIC-PATHOGENETIC VARIANTS OF PLACENTA PATHOLOGIC ANGIOGENESIS AND HEMODYNAMIC DISORDERS IN FETUS INTRAUTERINE HYPOXIA

M. P. Fomina, T. S. Divakova, I. V. Samsonova

Objective. Assessment of the clinic-pathogenetic variants of placenta pathologic hypoxia basing on studying the levels of the angiogenesis factors, the uterine-placenta blood flow values, and the placenta morphologic characteristics was the purpose of the work.

Materials and methods. One hundred and three pregnant women were examined. Group 1 was formed of 23 women revealed intrauterine hypoxia the fetus growth not impaired, Group 2 included 52 patients their fetus's growth retarded, the control group consisted of 28 women their pregnancies being physiologic.

Results. The clinic-pathogenetic variants of placenta pathologic angiogenesis and of the hemodynamic disorders in fetus intrauterine hypoxia were identified by the uterine-placenta blood flow 2D and 3D Doppler characteristics, the blood factors of angiogenesis balance (placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble receptors-1 to the vascular endothelial growth factor), and the placental morphologic values. The intrauterine hypoxia lacking fetus growth disorders was found to be associated with absence of unbalanced angiogenesis, presence of the uterine-placenta blood supply hypoperfusion variant, and of the placenta compensated changes. The fetus growth retardation hyperoxyc variant was associated with presence of pro-angiogenic imbalance, the hypovascular-hyperperfusion variant of the uterine-placenta blood supply, the retarded placenta maturation. The fetus growth retardation hypoxyc variant was associated with presence of anti-angiogenic imbalance, the hypovascular-hyperperfusion variant of the uterine-placenta blood supply accompanied by appearance of critical blood flow in the umbilical cord, and accelerated placenta maturation.

Conclusion. The clinic-pathogenetic variants of placenta pathologic angiogenesis and hemodynamic disorders identified in fetus intrauterine hypoxia allow differentiation of approaches to early medicinal correction of placental disorders (uterine-placenta vascularity improvement, angiogenic imbalance reversal) aiming at prevention of gestation related complications and perinatal outcomes.

Key words: intrauterine fetus hypoxia, fetus growth retardation, placental angiogenesis, 3D energy Doppler study of placental blood flow.

Адрес для корреспонденции:

Фомина Марина Петровна.
Витебский государственный медицинский университет.
210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27; сл. тел. (8-212) 27-23-51.



Л. Н. БОГДАНОВИЧ, В. Б. СМЫЧЁК, А. И. БОГДАНОВИЧ

О ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В ОТНОШЕНИИ ИНВАЛИДОВ

Палата представителей Национального собрания Республики Беларусь 5-го созыва, РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации Минздрава Республики Беларусь, Брестский областной центр медицинской реабилитации для детей с психоневрологическими заболеваниями «Тонус»

Излагаются основы государственной политики Республики Беларусь в отношении инвалидов, гарантии лицам с определенными ограничениями жизнедеятельности. Большое внимание уделяется научным подходам к улучшению качества жизни инвалидов. В частности рассматриваются вопросы информационных ресурсов в отношении инвалидов, разработки новых критериев и технологий, используемых в медико-социальной экспертизе и реабилитации, образования детей с особенностями психофизического развития, вопросы трудоустройства и обеспечения доступной среды жизнедеятельности инвалидов.

Ключевые слова: государственная политика, инвалид, законы Республики Беларусь, реабилитация, медико-социальная экспертиза.

Целью государственной политики в области социальной поддержки населения в Республике Беларусь является повышение качества жизни социально уязвимых групп населения, более полное удовлетворение их нужд и потребностей.

Государственная политика в отношении инвалидов направлена на осуществление эффективных мер по их социальной защите, обеспечению равенства и полноправного участия в жизни общества и основывается на Конституции Республики Беларусь, законах Республики Беларусь «О предупреждении инвалидности и реабилитации инвалидов», «О социальной защите инвалидов в Республике Беларусь», «О государственных пособиях семьям, воспитывающим детей», «О государственных социальных льготах, правах и гарантиях для отдельных категорий граждан», постановлениях правительства и иных нормативных правовых актах. Важную роль в осуществлении государственной политики в отношении инвалидов играют государственные программы, в том числе Национальная программа демографической безопасности,

Комплексная программа развития социального обслуживания, Государственная программа по созданию безбарьерной среды жизнедеятельности физически ослабленных лиц и другие.

В основу национального законодательства по вопросам инвалидов положены принятые ООН Всемирная программа действий в отношении инвалидов и Декларация о правах инвалидов.

Так, Законом «О социальной защите инвалидов в Республике Беларусь» определено, что каждый инвалид, который не в состоянии удовлетворить свои жизненные потребности собственными силами, имеет право на гарантированную помощь со стороны государства [1].

Законом «О предупреждении инвалидности и реабилитации инвалидов» каждому инвалиду гарантирована реабилитационная помощь. Определено, что «реабилитация инвалидов — система мер, направленных на оказание помощи инвалидам в достижении ими оптимального физического, интеллектуального и социального уровней деятельности, а также поддержание их посредством предоставления необходимых средств, услуг, информации и иными способами, обеспечивающими улучшение качества жизни и расширение рамок их независимости, состоящая из медицинской, профессиональной, трудовой и социальной реабилитации» [2]. Этот закон определяет государственную политику Республики Беларусь в области предупреждения инвалидности и реабилитации инвалидов как составную часть охраны общественного здоровья в целях гарантий и обеспечения условий для его сохранения, восстановления и компенсации нарушенных или утраченных способностей инвалидов к общественной, профессиональной и бытовой деятельности в соответствии с их интересами и потенциальными возможностями.

В охране здоровья важное место занимает реабилитация больных и инвалидов, то есть система государственных, социально-экономических, медицинских, профессиональных, педагогических, психологических и других мероприятий, направленных на предупреждение развития патологических процессов, приводящих к временной и стойкой утрате трудоспособности, эффективное и раннее возвращение больных и инвалидов, детей и взрослых в общество и к общественно полезному труду.

Реабилитация инвалидов осуществляется на основании индивидуальных программ их реабилитации, выдаваемых медико-реабилитационными экспертными комиссиями по результатам медико-социальной экспертизы [1, 3], которые являются документом, определяющим комплекс реабилитационных мероприятий, конкретные виды и сроки проведения реабилитации, ответственных за ее проведение исполнителей [2]. Следует помнить, что индивидуальная программа реабилитации инвалида является обязательной для исполнения соответствующими государственными органами, а также организациями и индивидуальными предпринимателями, занимающимися реабилитацией инвалидов [1].

На законодательном уровне продекларированы также вопросы по предупреждению инвалидности. Закреплено право инвалида на получение образования, на труд, создание безбарьерной среды жизнедеятельности, социальную поддержку. Так, в соответствии с Законом «О предупреждении инвалидности и реабилитации инвалидов» предупреждение инвалидности — это система социальных, медицинских, гигиенических, педагогических, профессиональных и других мер, направленных на уменьшение частоты и тяжести инвалидности [2].

Для координации государственной политики в отношении проблем инвалидности и выработки согласованных действий работает Республиканский межведомственный совет по проблемам инвалидов. В его состав входят руководители республиканских органов государственного управления, а также представители общественных объединений инвалидов и других организаций.

Таким образом, на законодательном уровне закреплены гарантии лицам с особыми потребностями, реализация которых возможна только при тесном взаимодействии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Министерства образования, Министерства труда и социальной защиты, Министерства архитектуры и строительства и многих других органов государственного управления, а реабилитация инвалидов и их социальная поддержка являются одним из ключевых приоритетов государственной социальной политики. Экспертно-реабилитационное направление в научной деятельности имеет определяющее значение в формировании предложений по проведению социальной политики государства в отношении инвалидов, результаты научных исследований способствуют

выработке основных направлений совершенствования законодательства Республики Беларусь в области реабилитации и социальной защиты лиц с ограниченными возможностями, содействуют успешной реализации стратегических задач социально-экономического развития Беларуси для обеспечения ее национальной безопасности и благополучия.

Конечной целью реабилитации является повышение качества жизни больных и инвалидов, их социальная интеграция в общество, в семью, в трудовой коллектив, а стратегической задачей реабилитации должна являться социальная интеграция реабилитанта и обеспечение ему приемлемого качества жизни, то есть достижение удовлетворенности человека своим физическим, психическим состоянием и социальным статусом. Неблагополучные тенденции в показателях здоровья и демографическом развитии выдвигают реабилитацию больных и инвалидов на одно из стратегических направлений деятельности социальных институтов нашего общества.

В республике большое внимание уделяется разработке и внедрению новых научно обоснованных реабилитационных и экспертных методов и технологий, направленных на улучшение качества жизни инвалидов.

Так, в 2015 г. заканчивается выполнение отраслевой научно-технической программы (ОНТП) «Разработать и усовершенствовать экспертно-реабилитационные технологии медицинской, профессиональной и трудовой реабилитации» («Экспертно-реабилитационные технологии»).

Разрабатываемые в рамках заданий ОНТП «Экспертно-реабилитационные технологии» количественные критерии оценки ограничения жизнедеятельности у больных и инвалидов прежде всего ориентированы на принципиально новый экспертный подход к оценке функций и структур организма, активности и участия, контекстных факторов и доменов на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [7], применимых у пациентов с различной инвалидизирующей патологией. Это позволит значительно повысить прогностическую информативность экспертно-реабилитационной диагностики с доказательным обоснованием количественных экспертных критериев для определения инвалидности, оценки реабилитационного прогноза и реабилитационного потенциала пациентов для определения нуж-

даемости в различных видах реабилитации, даст врачам-экспертам и реабилитологам возможность применения дифференцированного подхода к назначению и планированию видов медицинской реабилитации и объема медико-социальной помощи.

Несмотря на значительные успехи в области информатизации здравоохранения, информационные ресурсы в отношении инвалидов и показателей инвалидности до сегодняшнего времени существуют в условиях отсутствия единой системы учета в виде обособленных ведомственных информационных систем, существенно отличающихся целями создания и функционирования, структурой и качеством данных. Содержащиеся в этих информационных системах сведения об инвалидах не всегда доступны иным органам государственной власти, органам местного самоуправления для оперативного практического использования. Внутриведомственный характер информационно-коммуникационных технологий не позволяет обеспечить координацию и межведомственное взаимодействие при осуществлении медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов, осуществлять мониторинг и аудит результатов реабилитационных услуг. Использование различных информационных технологий (форматы данных, протоколы обмена и др.), низкий уровень автоматизации и отсутствие всеобъемлющей унифицированной классификации, справочников и других документов информационно-методического характера ограничивают возможности интеграции, обобщения и комплексного анализа информации в области реабилитации, содержащейся в различных системах, а также затрудняют доступ к указанным государственным ресурсам организаций и граждан. В результате усложняется актуальное и оперативное использование баз данных при осуществлении медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов, проведении анализа и прогнозировании инвалидности, ее причин, реализации индивидуальных программ реабилитации, а также при оценке эффективности предоставленных реабилитационных услуг и расходования бюджетных средств. В связи с этим на ближайшие годы запланировано выполнение заданий, направленных на совершенствование персонифицированного учета инвалидов и оптимизацию информационного обеспечения службы медицинской экспертизы и реабилитации.

Действующие классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы в Республике Беларусь, разработанные на основе Международной классификации нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности (МКН), не в полной мере обеспечивают объективность и достоверность оценки ограничений жизнедеятельности инвалидов с учетом влияния на их жизнедеятельность факторов окружающей среды, что не позволяет разрабатывать и осуществлять эффективные индивидуальные программы реабилитации инвалидов [6, 8]. В связи с этим необходима разработка новых подходов к организации и проведению медико-социальной экспертизы и реабилитации. Достижение поставленной цели возможно при решении задачи создания условий для объективизации оценок ограничений жизнедеятельности инвалидов, потребностей инвалидов в различных видах реабилитации, для чего необходимо разработать новые классификации, используемые при проведении медико-социальной экспертизы с учетом МКФ [9]. С целью более эффективного функционирования системы медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов необходим эволюционный переход на использование МКФ в оценке здоровья населения во всех организациях здравоохранения, осуществляющих медико-социальную экспертизу и медицинскую реабилитацию пациентов. Распространение положений МКФ не только для установления инвалидности в работе МРЭК, но и в деятельности всех учреждений здравоохранения и социальной сферы является условием, которое позволит унифицировать подход к медико-социальной реабилитации инвалидов, что вытекает из целей создания МКФ [7]. На реализацию этой цели направлены отдельные запланированные задания программы.

Применение предусмотренной МКФ классификации функций и структур организма, активности и участия, в том числе по степени выраженности, а также факторов окружающей среды позволит с высокой степенью достоверности и объективности оценивать здоровье индивида с биологической, психологической и социальной точек зрения и определять его нуждаемость в различных видах реабилитации. Для обеспечения принятия объективных экспертных решений МРЭК одним из заданий программы предусматривается разработать и нормативно установить кодификатор категорий инвалидности в зависи-

мости от вида и тяжести ограничения жизнедеятельности с выделением основных групп инвалидов, дифференцированных по преимущественному виду помощи, в которой они нуждаются.

Методической основой первичной профилактики инвалидности и снижения ее тяжести являются технологии реабилитации пациентов, ориентированные на реализацию в соответствии с рекомендациями ВОЗ на амбулаторном и стационарном этапах реабилитации [4, 5]. В настоящее время существует высокая востребованность научного обоснования, разработки и внедрения в организациях здравоохранения новых технологий реабилитации пациентов с высоким риском выхода на инвалидность после ряда острых и хронических заболеваний и травм, комплексных методов медицинской реабилитации пациентов после кардиохирургических, нейрохирургических, онкологических и других сложных и высокотехнологичных методов лечения. Результаты запланированных научных исследований позволят повысить эффективность реабилитационных мероприятий, снизить сроки стационарного и амбулаторного лечения пациентов, количество посещений в поликлинике, уменьшить сроки временной нетрудоспособности, предупредить наступление инвалидности. Достижение социально-экономического эффекта после внедрения разработок в практическое здравоохранение будет обеспечено за счет минимизации инвалидизирующих проявлений основного заболевания и его последствий, повышения качества жизни пациентов, расширения всех аспектов их независимости, включая бытовую, экономическую и социальную.

Вопросы профессиональной пригодности и профессиональной реабилитации пациентов и инвалидов относятся к экспертной деятельности ВКК и МРЭК, являются наиболее сложными в практической работе врачей-экспертов. Исследование, разработка и внедрение в деятельность МРЭК и ВКК новых методик и технологий профессионального консультирования, направленных на своевременное решение экспертных вопросов о профессиональной трудоспособности пациентов, организации и проведения их профессиональной реабилитации, направленной на полное или частичное восстановление трудоспособности, включающей профессиональную ориентацию, профессиональную подготовку и повышение квалификации инвалидов, решаются в нескольких запланированных заданиях ОНТП.

Учитывая вышеизложенное, в 2016—2018 гг. предусмотрено выполнение очередной ОНТП «Разработать и усовершенствовать методы и технологии реабилитации пациентов, медицинской экспертизы, предупреждения инвалидности» («Реабилитация, экспертиза, предупреждение инвалидности»), основная цель которой состоит в повышении качества, объективности, доступности и эффективности медицинской экспертизы и реабилитации путем разработки и внедрения новых методов и технологий реабилитации и медико-социальной экспертизы.

Основными задачами для достижения цели являются:

- повышение уровня объективности оценки ограничений жизнедеятельности инвалидов и обоснованности назначения методов и средств их реабилитации;
- повышение доступности и эффективности медицинской реабилитации на всех этапах оказания реабилитационной помощи пациентам;
- разработка инновационных подходов к организации и проведению медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов с учетом положений МКФ;
- совершенствование персонифицированных данных учета инвалидов, учета и анализа показателей первичной инвалидности, заболеваемости с временной нетрудоспособностью работающих;
- улучшение межведомственного взаимодействия при проведении медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов;
- разработка высокотехнологичных методов и комплексных технологий медицинской реабилитации при основных нозологических формах инвалидизирующих заболеваний.

Решение поставленных задач и внедрение новых научных разработок в практику здравоохранения будет способствовать достижению медицинского эффекта — за счет повышения доступности реабилитационной помощи, минимизации и преодоления структурно-функциональных нарушений, приводящих к формированию ограничений жизнедеятельности пациентов, восстановлению их активной независимой жизни и трудоспособности; экономического эффекта — за счет снижения показателей заболеваемости с временной нетрудоспособностью, первичной инвалидности и ее тяжести; социального эффекта — за счет улучшения качества жизни пациентов и участия в социальной жизни

общества. Внедрение научных разработок по результатам выполненных исследований в практику здравоохранения будет способствовать оптимизации и повышению объективности принятия экспертных решений, совершенствованию и унификации экспертных подходов, общему развитию реабилитационного направления.

Выполнение новых заданий в рамках формирующейся ОНТП позволит:

- разработать новые и усовершенствованные методы медицинской, профессиональной, трудовой и социальной реабилитации пациентов;

- создать комплексные автоматизированные системы для достижения межведомственного взаимодействия при проведении медико-социальной экспертизы и реабилитации;

- адаптировать экспертно-реабилитационные структуры к переходу на МКФ;

- разработать современные критерии комплексной экспертно-реабилитационной диагностики и дифференцированной количественной оценки нарушений жизнедеятельности (функционального нарушения).

В республике сформирована система специального образования, законодательные основы которой закреплены в Кодексе Республики Беларусь об образовании, вступившем в силу с 01.09.2011. Специальное образование в современных условиях рассматривается как неотъемлемая часть общей образовательной системы, и возможность получения образования обеспечивается детям, независимо от степени тяжести имеющихся у них нарушений.

Дети с особенностями психофизического развития (ОПФР) получают специальное образование в 49 специальных дошкольных учреждениях, 26 специальных общеобразовательных школах (школы-интернаты), 36 вспомогательных школах (вспомогательные школы-интернаты), 143 центрах коррекционно-развивающего обучения и реабилитации, около 6000 специальных и интегрированных классов в учреждениях общего среднего образования, более чем в 1760 специальных и интегрированных группах в учреждениях дошкольного образования.

Согласно информации Министерства образования Республики Беларусь, в 2013/2014 учебном году 2259 лиц с ОПФР, в том числе 373 инвалида, обучались в 85 учреждениях образования, реализующих образовательные программы профессионально-технического образования, 1191 инвалид — в учреждениях выс-

шего образования, из них 923 на дневной форме получения образования.

В стране формируется система ранней комплексной помощи, предполагающая максимально раннее выявление нарушений в развитии ребенка и как можно более раннее начало работы с ребенком и его семьей.

Ежегодно в системе специального образования ранняя комплексная помощь оказывается более чем 1000 детей в возрасте до 3 лет. На базе центров коррекционно-развивающего обучения и реабилитации оборудованы и работают кабинеты ранней комплексной помощи. В Брестской области формируется система ранней комплексной помощи, основанная на межведомственном взаимодействии.

Следующим прогрессивным шагом в развитии специального образования в нашей стране будет переход к инклюзивному образованию, что является основной мировой тенденцией в сфере образования лиц с ОПФР. Инклюзивное образование означает, что все дети, независимо от нарушений, которые у них имеются, пола, национальности, принадлежности к этнической группе, религии и т. д., получают образование все вместе, в обычных школах, они включены в общую и единую образовательную среду, где для них созданы все необходимые для качественного образования условия.

Для реализации этого шага необходимы создание безбарьерной среды в учреждениях основного образования, подготовка педагогических кадров для работы в инклюзивной школе, разработка соответствующего учебно-методического обеспечения, развитие разных форм сотрудничества детей-инвалидов и обычных сверстников, формирование толерантного отношения социума к лицам с ОПФР.

Большое внимание в Республике Беларусь уделяется социально-бытовой, социально-трудовой и социально-психологической реабилитации инвалидов. Начиная с 2010 г., во всех 146 территориальных центрах социального обслуживания населения работают отделения дневного пребывания для инвалидов, в которых проводятся тематические занятия по развитию навыков самообслуживания, общения, творческих способностей. В отделениях работают 188 реабилитационно-трудовых мастерских, более 1000 кружков и секций по интересам. В настоящее время такие отделения на постоянной основе посещают более 4000 инвалидов.

Развитие системы социального обслуживания направлено на внедрение стационарозамещающих форм социальной работы с инвалидами.

Так, в новой редакции Закона Республики Беларусь «О социальном обслуживании» продекларированы услуги сопровождаемого проживания (услуги помощника по сопровождению инвалида I группы с ограниченной способностью к передвижению, услуги ассистента инвалида I группы с ОПФР и услуги переводчика жестового языка), оказание которых будет способствовать адаптации инвалидов к условиям быта и трудовой деятельности, подготовке к самостоятельной жизни вне стационарных учреждений и их дальнейшее сопровождение.

Важной для семей, воспитывающих детей-инвалидов, станет услуга социальной передышки, которая предусматривает освобождение родителей от ухода за ребенком-инвалидом на определенный период времени в целях получения возможности для восстановления сил и решения семейно-бытовых вопросов, услуга почасового ухода за малолетними детьми (услуги няни).

Организация жизнедеятельности граждан, пребывание которых в домашних условиях по ряду причин невозможно, обеспечивается сетью стационарных учреждений социального обслуживания, которая по республике включает 79 домов-интернатов для престарелых и инвалидов: 46 психоневрологических домов-интернатов (12 000 человек); 23 дома-интерната для престарелых и инвалидов общего типа (4200 человек); 10 (1800) — для детей-инвалидов и молодых инвалидов.

Важным разделом реабилитации является трудовая и профессиональная реабилитация.

Системный подход к трудоустройству инвалидов в нашей стране включает обеспечение возможности прохождения профессиональной реабилитации, включающей профессиональную ориентацию, профессиональную подготовку, переподготовку и повышение квалификации инвалидов, трудовую реабилитацию для адаптации к трудовой деятельности.

Инвалидам предоставляются дополнительные гарантии занятости путем создания рабочих мест и специализированных организаций, установления брони приема на работу, получения услуг по профессиональной ориентации, а также организации обучения по специальным программам.

Реабилитация инвалидов осуществляется также средствами физической культуры и спорта, путем интеграции инвалидов в культурную жизнь.

Особое внимание уделяется обеспечению инвалидов техническими средствами социальной реабилитации. Изготовление большинства средств реабилитации, включенных в государственный реестр, и оказание протезно-ортопедической помощи населению осуществляются РУП «Белорусский протезно-ортопедический восстановительный центр».

Обеспечение инвалидам равных с другими гражданами возможностей для участия в жизни общества достигается в том числе посредством формирования безбарьерной среды жизнедеятельности.

Законодательством Республики Беларусь определена ответственность за невыполнение норм безбарьерной среды при проектировании, строительстве и приемке объектов.

Организация работы в нашей стране по обеспечению доступной среды жизнедеятельности осуществляется поэтапно в рамках выполнения Государственной программы по созданию безбарьерной среды жизнедеятельности физических ослабленных лиц.

В Республике Беларусь освоены и серийно производятся платформы подъемные вертикального перемещения, подъемники боковые с ручным приводом, сборные модульные пандусы, изготавливаются пассажирские вагоны, осуществляется закупка электропоездов, специально оборудованных для перевозки инвалидов-колясочников, проводится целенаправленная работа по созданию безбарьерной среды в Минском метрополитене, приобретению низкопольного транспорта.

В данной работе максимально учитываются оценки самих инвалидов, привлекаются представители общественных объединений инвалидов и иных организаций, физических ослабленных лиц для участия в подготовке решений в области архитектурной, градостроительной и строительной деятельности, касающейся их интересов.

Один из ключевых моментов в деятельности государственных органов в отношении инвалидов в настоящее время — вопрос о присоединении Республики Беларусь к Конвенции о правах инвалидов.

Являясь одним из основателей ООН, Республика Беларусь традиционно и справедливо занимает место в авангарде стран, принимающих и поддерживающих международные соглашения в сфере защиты прав человека. Не исключением будет и участие в Конвенции о правах инвалидов. Этот документ и Факультативный прото-

кол к нему приняты на 61-й Генеральной ассамблее ООН 13.12.2006 в Нью-Йорке и вступили в силу 03.05.2008. Как специальный международный договор в области защиты прав человека Конвенция устанавливает международные стандарты обеспечения прав и свобод инвалидов и конкретизирует обязательства государства по отношению к данной категории граждан.

Цель Конвенции заключается в поощрении, защите и обеспечении полного осуществления инвалидами на равной основе всех прав человека. Она охватывает ряд таких ключевых вопросов, как доступность, индивидуальная мобильность, здоровье, образование, занятость, абилитация и реабилитация, участие в жизни общества, а также равенство и недискриминация. Конвенция меняет представление об инвалидности как о медицинской проблеме и сосредотачивается на вопросах максимально полной (в пределах возможного) интеграции инвалидов в жизнь общества. Она не предусматривает создание каких-либо новых прав или норм. Однако существующие в ней права представлены таким образом, что они отвечают потребностям инвалидов и их ситуации.

Факультативный протокол устанавливает процедуру рассмотрения индивидуальных обращений от находящихся под юрисдикцией государства-участника лиц или групп лиц, которые заявляют, что являются жертвами нарушения этим государством положений Конвенции, а также предусматривает возможность проведения Комитетом по правам инвалидов расследования конкретной ситуации в государстве-участнике с посещением территории соответствующего государства с его согласия.

Министерством труда и социальной защиты совместно с Представительством ООН/ПРООН в Беларуси реализован проект международной технической помощи «Содействие Республике Беларусь в присоединении к Конвенции о правах инвалидов и ее осуществлению». В рамках осуществления Проекта Национальным центром законодательства и правовых исследований Республики Беларусь проведен сравнительно-правовой анализ законодательства Республики Беларусь и положений Конвенции о правах инвалидов, который показал, что «законодательство Республики Беларусь не противоречит объекту и цели Конвенции. В целом нормативные правовые акты, касающиеся инвалидов, соответствуют основным принципам и нормам Конвенции.

Более того, на законодательном уровне обеспечены правовые меры реализации и реального наполнения таких прав и свобод, разработаны соответствующие программы и стратегии».

Таким образом, социальная политика, проводимая в Республике Беларусь в отношении инвалидов, соответствует нормам и принципам Конвенции о правах инвалидов и направлена на дальнейшее развитие и совершенствование государственной политики в отношении инвалидов, что будет способствовать реализации прав человека на равной основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон Республики Беларусь № 1224-XII от 11.11.1991 «О социальной защите инвалидов в Республике Беларусь». — 2010.
2. Закон Республики Беларусь № 422-3 от 23.07.2008 «О предупреждении инвалидности и реабилитации инвалидов». — 2013.
3. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 65 от 01.07.2011 «Об установлении формы индивидуальной программы реабилитации инвалида, утверждении Инструкции о порядке ее заполнения и о признании утратившим силу Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 10 от 02.02.2009 г.». — 2012.
4. Всемирный доклад об инвалидности. — Женева: ВОЗ. — 2011.
5. Инвалидность и общество: Материалы междунар. науч.-практич. конф. — Минск, 2009.
6. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности: Руководство по классификации болезней и причин инвалидности — М., 1994.
7. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. — Женева: ВОЗ. — 2001.
8. Смычэк В. Б. Реабилитация больных и инвалидов. — М., 2009.
9. Смычэк В. Б. Основы МКФ. — Минск, 2015.

Поступила 24.06.15.

TO STATE POLICY OF THE REPUBLIC OF BELARUS CONCERNING INVALIDS

L. N. Bogdanovich, V. B. Smychek, A. I. Bogdanovich

Basic principles of state policy of the Republic of Belarus concerning invalids, guarantees for persons with certain disabilities are described. Much attention is paid to scientific approaches to improving the quality of invalid's life. Aspects of providing information resources for invalids, elaborating new criteria and technologies for medico-social expertise and rehabilitation, educating children with psychophysical disabilities, problems of invalid employment and barrier-free environment provision are being discussed among other things.
Key words: state policy, invalid, laws of the Republic of Belarus, rehabilitation, medico-social expertise.

Адрес для корреспонденции:

Смычэк Василий Борисович.
 Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации.
 223027, Минский р-н, пос. Городище; сл. тел. (8-017) 507-04-19.

Р. Н. ХОХА, Н. С. ПАРАМОНОВА, Н. А. МАЛЫШКО

ДИНАМИКА ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ У ДЕТЕЙ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродненская областная детская клиническая больница

Цель исследования. Установить основные закономерности динамики показателя общей заболеваемости бронхиальной астмой детского населения Гродненской области.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ показателя заболеваемости бронхиальной астмой у детей Гродненской области и отдельно в ее территориально-административных районах в период с 1999 г. по 2013 г. с использованием методов статистического изучения динамических рядов.

Результаты. На территории области среднее многолетний показатель заболеваемости бронхиальной астмой среди детей в возрасте 0—14 лет составил 603,79 (95% ДИ (562,91—644,68)) на 100 000 детского населения (д. н.), средний абсолютный прирост (убыль) — 13,81 на 100 000 д. н., средний темп роста (убыли) — 102,5%, средний темп прироста (убыли) — 2,52%, среднее содержание 1% прироста (убыли) — 5,68, коэффициент вариации показателя заболеваемости — 12,23%, выявлены случайные колебания показателя заболеваемости. Установлены различия среднеемноголетнего показателя заболеваемости, скорости нарастания изменения показателя, его изменчивости в отдельных территориально-административных районах.

Заключение. Оценку причин и выявление приоритетных факторов, определяющих изменения уровней показателя общей заболеваемости, необходимо проводить с учетом характера тенденции, устойчивости, колеблемости и пространственной вариации динамического ряда.

Ключевые слова: бронхиальная астма, заболеваемость, дети.

Среди хронической патологии органов дыхания у детей ведущее место занимает бронхиальная астма (БА). В начале XX века БА была редким заболеванием и выявлялась лишь у 0,007% детей (Е. Е. Гранат, 1928). Г. А. Калюжин, М. П. Дерюгина, С. И. Шейерт (1970) отмечали, что частота БА у детей в Минске составляла 2,8 на 1000 детского населения (д. н.). В 1968 г. в Белорусской ССР показатель распространенности БА составлял 3,0, в 1972 г. — 3,4 на 1000 д. н. [1]. В Республике Беларусь мониторинг общей заболеваемости БА у детей в 1988—2003 гг. свидетельствует о ее увеличе-

нии в 3 раза — с 294,4 на 100 000 д. н. в 1988 г. до 846,8 — в 2003 г.; первичная заболеваемость детей БА за указанный период возросла с 46,9 на 100 000 д. н. до 107,7 [2]. В 2012 г. в стране насчитывалось 18 500 детей, страдающих БА, в 2013 г. — 18 865 [3]. В настоящее время распространенность астмы среди детей в мире варьирует от 5 до 18% [4—6]. Результаты собственных исследований, проведенных по программе ISAAC, показали, что распространенность БА среди детей Гродненской области в возрасте 6—7 лет составила 3,3%, у детей 13—14 лет — 4,4% [7].

Цель исследования: установить основные закономерности динамики показателя общей заболеваемости БА у детского населения Гродненской области.

Материал и методы

Проведена оценка показателя общей заболеваемости БА у детей Гродненской области. Сведения о заболеваемости получены из годовой формы отчета «Форма 1 — дети». Для выявления основных закономерностей изменения заболеваемости проведен анализ ее показателя у детей в возрасте от 0 до 14 лет в период с 1999 г. по 2013 г. с использованием методов статистического изучения динамических рядов. Оценивали тенденцию динамики, колеблемость, пространственную вариацию. Изучали следующие показатели тенденции: цепной абсолютный прирост (убыль), темп роста (убыли), темп прироста (убыли), содержание 1% прироста (убыли). При обобщении характеристик тенденции за длительный период использовали ее средние показатели: средний абсолютный прирост (убыль), средний темп прироста (убыли), средний темп роста (убыли), среднее содержание 1% прироста. Выравнивание уровней динамического ряда проводили методом наименьших квадратов. Изучение показателя колеблемости включало определение типа колебаний, которое проводили визуально и на основании вычисления коэффициентов автокорреляции отклонений от тренда (коэффициент Кендалла). Выраженность колебаний и пространственную вариацию показателя заболеваемости оценивали по коэффициенту вариации: до 10% — колеблемость слабая, от 10 до 25% — умеренная, выше 25% — сильная. Устойчивость тенденции динамики показателя заболеваемости

оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Выраженность тенденции ряда рассчитывали по критериям, предложенным В. Д. Беляковым и соавт. (1981). Пересчет среднесноголетнего показателя заболеваемости осуществляли на 100 000 д. н. Стандартизация по возрасту проведена методом прямой стандартизации. В качестве стандарта принят стандарт д. н. в Гродненском районе (2013 г.). Данные представлены в виде 95% доверительного интервала (95% ДИ) для выборочного среднего. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В 1999—2013 гг. среднесноголетний показатель заболеваемости БА на территории области составил 603,79 (95% ДИ (562,91—644,68)), стандартизованный по возрасту — 557,58 (95% ДИ (511,42—603,74)) на 100 000 д. н. Тенденция динамики явления характеризуется изменением величины уровня показателя заболеваемости, характером изменения (равномерный или неравномерный), выражением тенденции в форме уравнения (тренд). Анализ динамики показал, что на территории Гродненской области за 15-летний период среди д. н. отмечалось увеличение показателя заболеваемости БА (рис. 1). Средний темп роста (убыли) данного показателя составил 102,5%.

Тенденция динамики роста показателя заболеваемости устойчивая ($r=0,75$, $P=0,001281$, 95% ДИ (0,37—0,91)). Колеблемость показателя в указанный период умеренная. Коэффици-

ент вариации составил 12,23%. Колебания показателя случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,62, $z=3,22$, $P=0,001297$). Скорость нарастания показателя заболеваемости умеренная, средний темп прироста (убыли) — 2,52%, средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 13,81 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 5,68. В разные годы скорость изменения показателя заболеваемости по области была различной. Анализ показателей за три 5-летних периода наблюдения показал, что максимальная скорость нарастания изменения показателя заболеваемости отмечалась в 1999—2003 гг., когда средний темп роста (убыли) составил 105,1%, средний темп прироста (убыли) — 5,1%, средний абсолютный прирост (убыль) — 25,5 на 100 000 д. н. Последующие годы характеризовались замедлением скорости нарастания изменения показателя заболеваемости. Так, в 2004—2008 гг. средний темп роста (убыли) составил 102,7%, средний темп прироста (убыли) — 2,74%, средний абсолютный прирост (убыль) — 16,92 на 100 000 д. н.; в 2009—2013 гг. средний темп роста (убыли) составил 101,5%, средний темп прироста (убыли) — 1,45%, средний абсолютный прирост (убыль) — 9,22 на 100 000 д. н. Особый интерес представляет анализ показателя заболеваемости в каждом территориально-административном районе области.

Берестовицкий район. Среднесноголетний показатель заболеваемости — 414,78 (95% ДИ (336,56—493,00)), стандартизованный по возрасту — 370,57 (95% ДИ (295,69—445,54)) на

100 000 д. н. В течение 15 лет наблюдалось устойчивое увеличение показателя заболеваемости БА ($r=0,96$, $P=0,0000001$, 95% ДИ (0,89—0,99)) (рис. 2), средний темп роста (убыли) — 107,4%. Колеблемость показателя сильная, коэффициент вариации — 34,05%, тип колебаний случайный (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,89, $z=4,61$, $P=0,0004$). В 1999—2013 гг. отмечалась выраженная тенденция нарастания из-

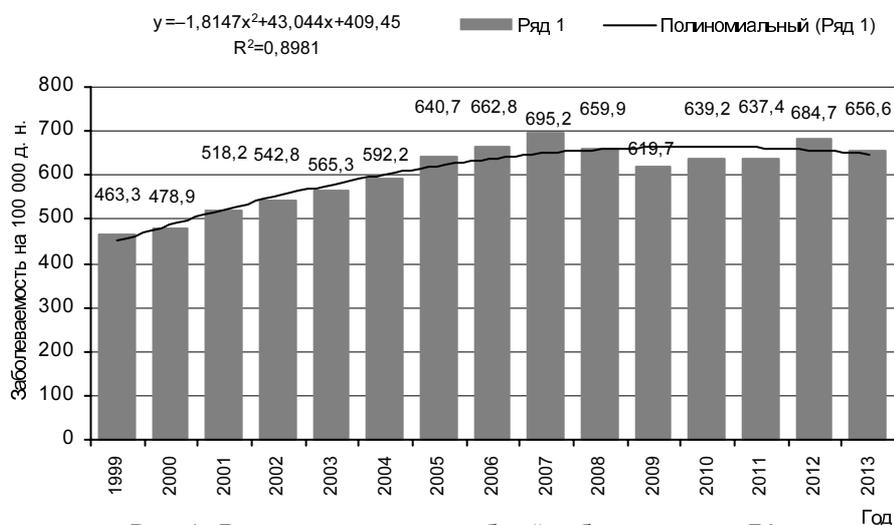


Рис. 1. Динамика показателя общей заболеваемости БА детей Гродненской области в 1999—2013 гг.

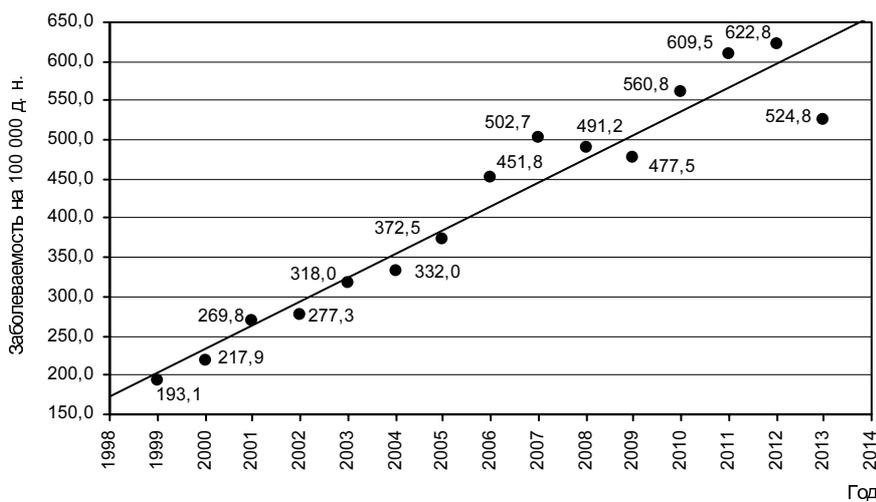


Рис. 2. Устойчивость изменения показателя заболеваемости БА на территории Берестовицкого района

менения показателя, средний темп прироста (убыли) составил 7,4% с высоким ежегодным средним абсолютным приростом (убылью) 23,69 на 100 000 д. н. и средним содержанием 1% прироста (убыли) 4,06.

Волковысский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 487,03 (95% ДИ (423,28—550,77)), стандартизованный по возрасту — 447,92 (95% ДИ (389,31—506,54)) на 100 000 д. н. За 15 лет показатель заболеваемости БА у детей района увеличился в 1,8 раза. Средний темп роста (убыли) составил 104,4%. Тенденция динамики роста показателя заболеваемости устойчивая средней степени ($r=0,65$, $P=0,009215$). Коэффициент вариации показателя — 23,63% (колеблемость умеренная), колебания показателя случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,54, $z=2,82$, $P=0,004791$). Скорость нарастания изменения показателя умеренная: средний темп прироста (убыли) — 4,44%, средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 17,54 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 4,83.

Вороновский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 249,61 (95% ДИ (218,46—280,76)), стандартизованный по возрасту — 223,08 (95% ДИ (191,93—254,23)) на 100 000 д. н. За 15 лет показатель общей заболеваемости имеет тенденцию к увеличению, ежегодный средний темп роста (убыли) составил 102,9%. Тенденция динамики роста показателя заболеваемости устойчивая средней степени ($r=0,58$,

$P=0,022794$), его колеблемость умеренная, коэффициент вариации — 22,53%, колебания показателя являются случайными (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,41, $z=2,13$, $P=0,033341$). В течение 15 лет наблюдалась умеренная скорость нарастания изменения показателя: средний темп прироста (убыли) — 2,92%, средний абсолютный прирост (убыль) — 5,94 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 2,49.

Гродненский район и Гродно. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 555,02 (95% ДИ (529,08—580,96)), стандартизованный по возрасту — 518,14 (95% ДИ (483,76—552,53)) на 100 000 д. н. На территории района в течение 15 лет наблюдалось уменьшение показателя заболеваемости БА. Средний темп роста (убыли) составил 99,6%. Тенденция динамики снижения показателя заболеваемости устойчивая средней степени ($r=-0,42$, $P=0,022794$). Колеблемость показателя слабая — коэффициент вариации составил 8,44%, колебания случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,58, $z=3,02$, $P=0,002538$). Скорость нарастания изменения показателя не выражена: средний темп прироста (убыли) — -0,44% (<1%), средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — -2,2 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 5,61.

Дятловский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 568,67 (95% ДИ (494,43—642,91)), стандартизованный по возрасту — 510,43 (95% ДИ (415,09—605,77)) на 100 000 д. н. В течение 15 лет отмечалась средней степени устойчивая ($r=0,46$, $P=0,083933$) тенденция динамики роста показателя заболеваемости среди д. н. района. Ежегодный средний темп роста (убыли) составил 101,3%. Коэффициент вариации 23,57% свидетельствует об умеренной колеблемости показателя, колебания случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,31, $z=1,66$, $P=0,102453$). Скорость нарастания изменения показателя умеренная: средний темп прироста (убыли) —

1,29%, средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 7,38 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 5,64.

Зельвенский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 422,57 (95% ДИ (384,04—461,10)), стандартизованный по возрасту — 386,19 (95% ДИ (346,65—425,74)) на 100 000 д. н. Средний темп роста (убыли) составил 102,9%, то есть в течение 15 лет на территории района отмечалось увеличение показателя общей заболеваемости БА с умеренной скоростью нарастания его изменений. Средний темп прироста (убыли) составил 2,93 на 100 000 д. н. Тенденция динамики роста показателя заболеваемости устойчивая ($r=0,91$, $P=0,000002$, 95% ДИ 0,74—0,97) (рис. 3). Коэффициент вариации показателя умеренный — 16,47% (умеренная колеблемость), колебания показателя заболеваемости случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,75, $z=3,91$, $P=0,000092$), средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 11,84 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 3,28.

Ивьевский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 133,99 (95% ДИ (118,59—149,37)), стандартизованный по возрасту — 118,78 (95% ДИ (102,55—135,0)) на 100 000 д. н. С 1999 г. по 2013 г. отмечалась средней степени устойчивая тенденция динамики роста показателя заболеваемости ($r=0,66$, $P=0,007331$). Средний темп роста (убыли) составил 103,9%. Средний темп прироста (убыли) 3,95% указывает на умеренную скорость

нарастания изменения показателя заболеваемости. Коэффициент вариации на протяжении изучаемого периода составил 20,74% (колеблемость умеренная), колебания показателя случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,47, $z=2,42$, $P=0,015314$). Средний абсолютный прирост (убыль) — 5,86 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 1,3.

Мостовский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 417,05 (95% ДИ (371,01—463,09)), стандартизованный по возрасту — 403,7 (95% ДИ (378,84—428,57)) на 100 000 д. н. За 15 лет наблюдалась мало выраженная тенденция увеличения показателя заболеваемости: средний темп прироста (убыли) — 0,63%, средний темп роста (убыли) — 100,6%. Тенденция динамики роста показателя заболеваемости неустойчивая ($r=0,27$, $P=0,32121$), колеблемость показателя слабая — коэффициент вариации составил 9,44%. Колебания показателя заболеваемости случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,66, $z=3,41$, $P=0,00639$). Средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 2,67 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 4,43.

Кореличский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 789,28 (95% ДИ (624,13—819,92)), стандартизованный по возрасту — 722,03 (95% ДИ (627,91—821,35)) на 100 000 д. н. За 15 лет наблюдалась устойчивая тенденция динамики роста (рис. 4) показателя заболеваемости ($r=0,84$, $P=0,000080$, 95% ДИ (0,56—0,94)). Средний темп роста (убыли) 103,0%, скорость нарастания изменения показателя умеренная: средний темп прироста (убыли) — 2,98%. Колеблемость показателя заболеваемости выражена умеренно: коэффициент вариации — 19,58%, колебания его случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,68, $z=3,51$, $P=0,000442$), средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 22,1 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 7,8.

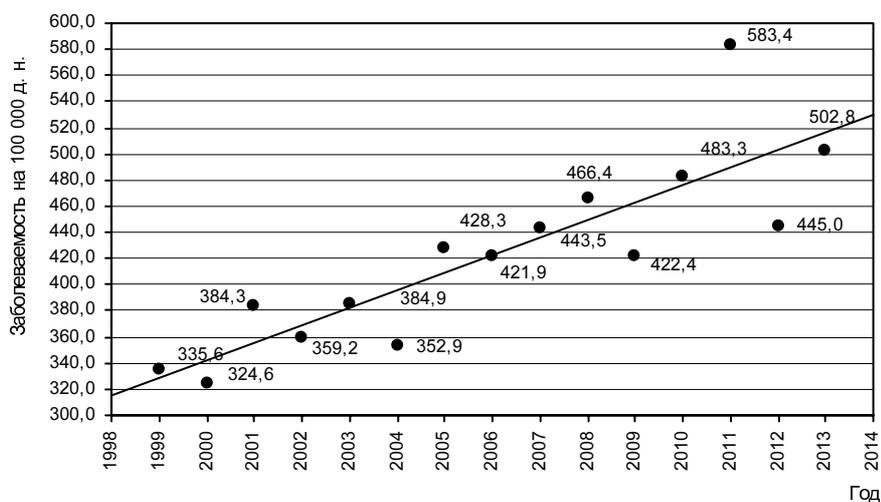


Рис. 3. Устойчивость изменения показателя заболеваемости БА на территории Зельвенского района

Лидский район. Среднегодовалый показатель заболеваемости — 962,81 (95% ДИ (887,44—1038,18)), стандартизованный по возрасту — 913,3 (95% ДИ (837,55—989,05)) на 100 000 д. н. Показатель заболеваемости БА в течение 15 лет увеличивался, средний темп роста (убыли) составил 102,4%, средний темп прироста (убыли) — 2,36%. Тенденция динамики роста показателя заболеваемости устойчивая ($r=0,83$, $P=0,000119$, 95% ДИ (0,54—0,94)) (рис. 5), колеблемость показателя — умеренная, коэффициент вариации — 14,14%. Колебания показателя заболеваемости случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,58, $z=3,02$, $P=0,002538$), средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) —

20,54 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 9,58.

Новогрудский район. Среднегодовалый показатель заболеваемости — 697,35 (95% ДИ (542,01—852,69)), стандартизованный по возрасту — 637,16 (95% ДИ (483,8—790,53)) на 100 000 д. н. За 15 лет наблюдалось увеличение показателя заболеваемости БА с выраженной скоростью нарастания изменения показателя (рис. 6): средний темп прироста (убыли) — 10,49%. Средний темп роста (убыли) составил 110,5%, средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 58,35 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 6,67. На территории района наблюдалась устойчивая тенденция динамики роста показателя заболеваемости

($r=0,99$, $P=0,0000001$, 95% ДИ (0,95—0,99)). Коэффициент вариации на протяжении изучаемого периода составил 40,22%, что свидетельствует о сильной колеблемости показателя заболеваемости на территории района в разные годы. Колебания показателя заболеваемости случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,39, $z=2,03$, $P=0,042461$).

Островецкий район. Среднегодовалый показатель заболеваемости — 622,15 (95% ДИ (590,54—653,77)), стандартизованный по возрасту — 591,55 (95% ДИ (548,73—634,36)) на 100 000 д. н. В 1999—2013 гг. наблюдалась неустойчивая тенденция динамики роста показателя заболеваемости ($r=0,27$, $P=0,334444$). Средний темп роста (убыли) составил 101,9%. Скорость его увеличения умеренная: средний темп прироста (убыли) — 1,95%. Коэффициент вариации показателя на протяжении изучаемого периода составил 9,18%, что

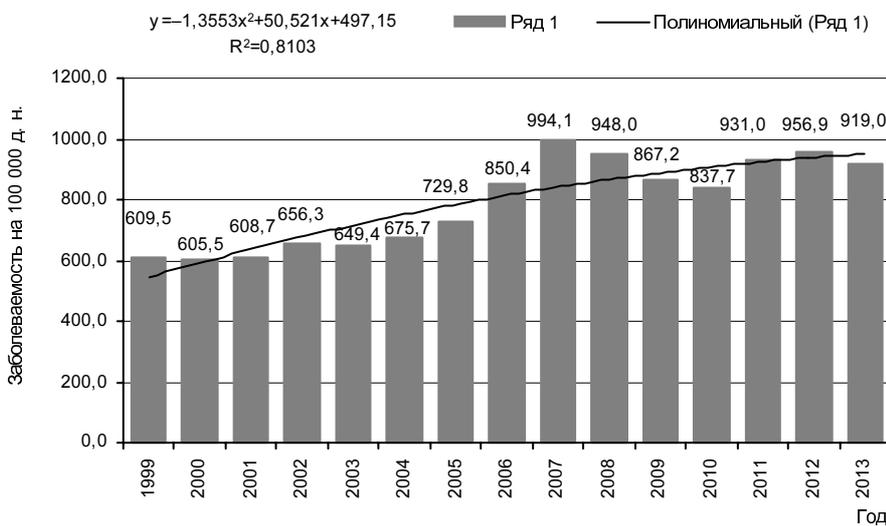


Рис. 4. Динамика показателя общей заболеваемости БА детей Кореличского района в 1999—2013 гг.

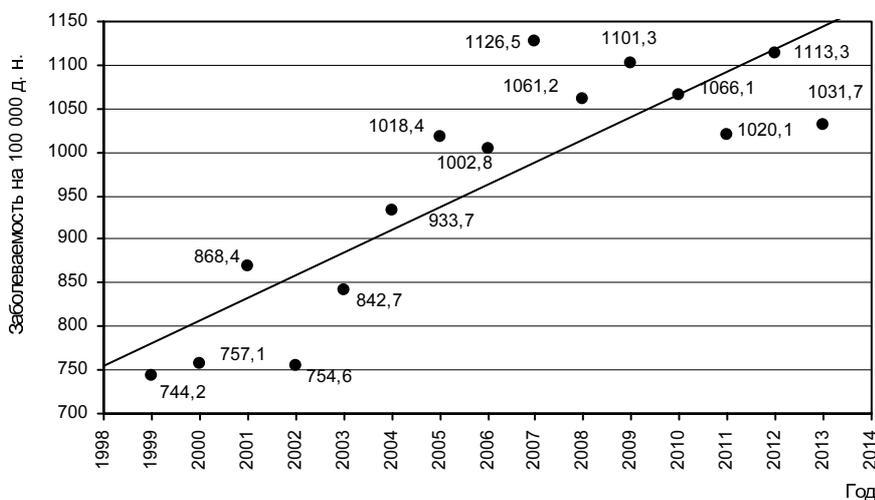


Рис. 5. Устойчивость изменения показателя заболеваемости БА на территории Лидского района

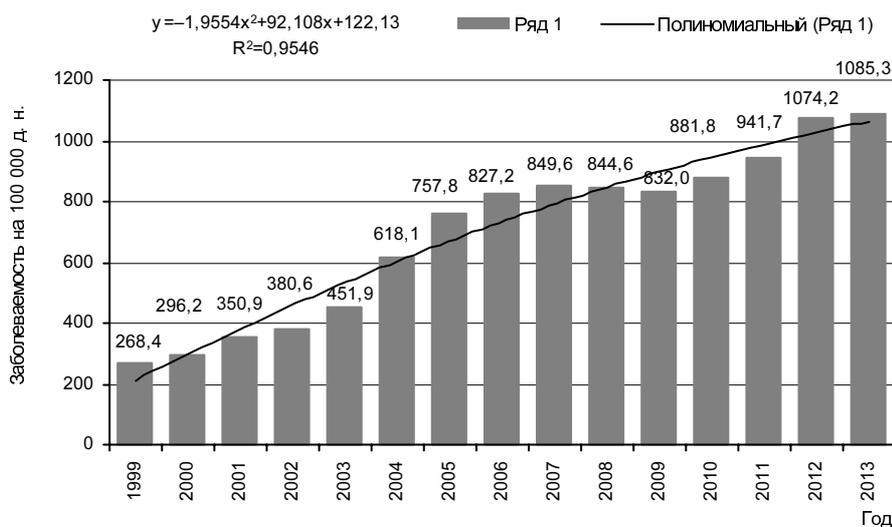


Рис. 6. Динамика показателя общей заболеваемости БА детей Новогрудского района в 1999—2013 гг.

говорит о слабо выраженной колеблемости. Колебания показателя заболеваемости случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,09, $z=0,44$, $P=0,656042$). Средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 12,11 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 6,26.

Свислочский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости 698,79 (95% ДИ (609,11—788,47)), стандартизованный по возрасту — 659,96 (95% ДИ (536,79—783,13)) на 100 000 д. н. За 15 лет зарегистрировано увеличение показателя заболеваемости, которое происходило умеренными темпами, средний темп прироста (убыли) — 2,95%. Средний темп роста (убыли) составил 103,0%, средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 15,06 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 7,04. Тенденция динамики роста показателя заболеваемости на территории района устойчивая средней степени ($r=0,41$, $P=0,132013$). Коэффициент вариации — 23,17%, умеренная степень колеблемости показателя заболеваемости. Колебания показателя случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,79, $z=4,11$, $P=0,00004$).

Ошмянский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 671,99 (95% ДИ (567,64—776,35)), стандартизованный по возрасту — 620,14 (95% ДИ (536,06—704,22)) на 100 000 д. н. За 15 лет показатель заболеваемости увеличился в 2,3 раза. Средний темп роста (убыли) составил 106,3%. Тенденция динамики роста показателя заболеваемости

устойчивая ($r=0,95$, $P=0,0000001$, 95% ДИ (0,86—0,98)). Наблюдалась выраженная скорость нарастания изменения показателя заболеваемости: средний темп прироста (убыли) — 6,33% с высоким средним ежегодным абсолютным приростом (убылью) 42,28 на 100 000 д. н. и средним содержанием 1% прироста (убыли) 6,51. Коэффициент вариации в 1999—2013 гг. составил 28,04%, что говорит о сильной колеблемости показателя заболеваемости.

Колебания показателя случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,87, $z=4,5$, $P=0,000007$).

Слонимский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 611,16 (95% ДИ (504,23—718,09)), стандартизованный по возрасту — 602,31 (95% ДИ (483,41—721,21)) на 100 000 д. н. За 15 лет наблюдалось увеличение показателя общей заболеваемости БА в 2,9 раза. Средний темп роста (убыли) — 108,0%, скорость нарастания изменений показателя выраженная, ежегодный средний темп прироста (убыли) — 7,98%. Тенденция динамики роста показателя заболеваемости носит устойчивый характер ($r=0,95$, $P=0,0000001$, 95% ДИ (0,86—0,98)). Коэффициент вариации на протяжении изучаемого периода составил 31,59%, что свидетельствует о сильной колеблемости уровней динамического ряда в разные годы. Колебания показателя заболеваемости случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,83, $z=4,31$, $P=0,000017$). Средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 39,7 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 5,91.

Сморгонский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 885,49 (95% ДИ (763,57—1007,41)), стандартизованный по возрасту — 833,86 (95% ДИ (690,99—976,74)) на 100 000 д. н. На территории района за 15 лет показатель общей заболеваемости увеличился в 2,2 раза. Отмечалась устойчивая тенденция динамики роста показателя заболеваемости ($r=0,83$, $P=0,000135$, 95% ДИ (0,54—0,94)).

Средний темп прироста (убыли) составил 5,95%, средний темп роста (убыли) — 106,0%, средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 40,42 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 8,83. Колеблемость показателя заболеваемости умеренная: коэффициент вариации — 24,86%, колебания показателя случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,69, $z=3,61$, $P=0,000303$).

Щучинский район. Среднемноголетний показатель заболеваемости — 403,61 (95% ДИ (381,82—425,39)), стандартизованный по возрасту — 354,99 (95% ДИ (330,05—379,92)) на 100 000 д. н. На территории района за 15-летний период зарегистрирован средний темп роста (убыли) менее 100% (99,7), то есть наблюдалось уменьшение показателя заболеваемости, выраженность тенденции незначительная — средний ежегодный темп прироста (убыли) составил 0,32%, средний ежегодный абсолютный прирост (убыль) — 1,13 на 100 000 д. н., среднее содержание 1% прироста (убыли) — 4,08. В 1999—2013 гг. на территории района установлена неустойчивая тенденция снижения показателя заболеваемости ($r=0,16$, $P=0,567197$). Колеблемость показателя заболеваемости слабой степени — коэффициент вариации — 9,75%, его колебания случайные (коэффициент автокорреляции Кендалла — 0,33, $z=1,73$, $P=0,083265$).

Таким образом, установлены различия в уровне среднемноголетнего показателя заболеваемости БА д. н. Гродненской области в 1999—2013 гг. на разных территориях. Самый низкий показатель заболеваемости зарегистрирован в Ивьевском районе — 133,99 (95% ДИ (118,59—149,37)), самый высокий установлен в Лидском районе — 962,81 (95% ДИ (887,44—1038,18)) на 100 000 д. н. На территории области среднемноголетний показатель заболеваемости составил 603,79 (95% ДИ (562,91—644,68)) на 100 000 д. н. Анализ тенденции показателя заболеваемости БА д. н. Гродненской области в указанный период также выявил различия на разных территориях. Высокая скорость нарастания изменения (увеличение) показателя общей заболеваемости установлена на территории Берестовицкого, Сморгонского, Новогрудского, Ошмянского, Слонимского районов со средними тем-

пами прироста (убыли) 5,95—10,49% ежегодно и высоким средним абсолютным приростом (убылью) от 23,69 до 58,35. Умеренные темпы нарастания изменения показателя заболеваемости зарегистрированы на территории большинства районов области (Волковысский, Вороновский, Дятловский, Зельвенский, Ивьевский, Кореличский, Лидский, Островецкий, Свислочский) со средним темпом прироста (убыли) 1,29—4,44% и средним абсолютным приростом (убылью) от 5,86 до 20,54 в год. На территории Мостовского, Щучинского районов, а также Гродненского района вместе с Гродно установлен самый низкий средний темп прироста (убыли), который составил 0,32—0,63% в год, средний абсолютный прирост (убыль) — 2,2—2,67. В целом по области средние показатели тенденции динамики указывают на умеренное увеличение показателя общей заболеваемости БА у детей в среднем ежегодно на 2,52%. Тенденция динамики (тренд) показателя заболеваемости БА д. н. в каждом территориально-административном районе и по области в целом адекватно описывается полиномиальной моделью (парабола второго порядка). Для этой модели характерно неравномерное изменение показателя во времени (нарастание, уменьшение). Уравнение полиномиальной модели второго порядка выглядит следующим образом $Y=B_0+B_1\cdot X+B_2\cdot X^2$. Такой характер развития можно ожидать при воздействии ограниченного числа факторов (1—4), определяющих изменение показателя заболеваемости. Анализ динамики тенденции показателя общей заболеваемости БА выявил разницу в устойчивости уровней данных. Для территорий с неустойчивой тенденцией динамики показателя заболеваемости (Островецкий, Мостовский, Щучинский районы) высока степень вероятности изменения тенденции динамики. Для территорий с устойчивой тенденцией динамики показателя заболеваемости (все остальные районы и Гродно) вероятность изменения тенденции динамики мала. Слабая изменчивость показателя заболеваемости (Гродненский район и Гродно, Мостовский, Островецкий, Щучинский районы) указывает, что он подвергается воздействию ряда равноценных по значимости факторов. Сильная изменчивость показателя (Берестовицкий, Новогрудский, Ошмянский, Слонимский

районы) в сочетании с высокой скоростью нарастания показателя заболеваемости свидетельствует о воздействии неравноценных по значимости факторов, что необходимо учитывать при выяснении приоритетных факторов, определяющих тенденцию динамики показателя общей заболеваемости БА на территории этих районов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суковатых Т. Н. Распространенность, особенности течения и организация этапного лечения бронхиальной астмы у детей в Белорусской ССР: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Минск, 1975.
2. Василевский И. В. // Мед. панорама.— 2004.— № 4.— С. 53.
3. Новое в лечении бронхиальной астмы в Республике Беларусь: проблемы и перспективы // Здоровоохранение.— 2014.— № 12.— С. 61—67.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А. С. Белевского.— М., 2012.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика».— М., 2008.— С. 108.
6. Некап К. // Астма.— 2009.— Том 10, № 1.— С. 43—44.
7. Хоха Р. Н. // Рос. аллергологич. журн.— 2014.— № 5.— С. 46—50.

Поступила 09.03.15.

С. А. МАВРИЧЕВ, С. А. КРАСНЫЙ, А. А. ЕВМЕНЕНКО,
К. Г. ШЕЛЕПЕНЬ, В. С. КАРАНИК, А. В. ТОМЧИНА,
Ж. Н. ЧЕРНЯКОВА, Н. Н. ПИЩИК, И. А. ШАРФ,
С. В. КОХАНОВИЧ, А. И. ВАШКЕВИЧ,
С. В. СТАСЕНКОВА, Д. М. ГРИЦЕВЕЦ,
О. Ф. МОРОЗОВА

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ НИЗКОГО РИСКА В БЕЛАРУСИ

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

Цель исследования. Изучить методы и отдаленные результаты лечения рака эндометрия (РЭ) низкого риска на областных уровнях по данным ретроспективного исследования, проведенного за 2006—2010 гг.

Материал и методы. Основу исследования составили 3767 пациенток с I стадией РЭ низкого риска, которым проводилось лечение в онкологических учреждениях Беларуси в 2006—2010 гг. Комбинированное лечение (КЛ) в виде пред- и/или послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) и операции в стандартном объеме проведено в 2762 случаях, хирургическое лечение

DYNAMICS OF GENERAL INCIDENCE OF BRONCHIAL ASTHMA AMONG GRODNO REGION CHILDREN

R. N. Khokha, N. S. Paramonova, N. A. Malyshko

Objective. To determine the main consistent patterns of dynamics of the general incidence of bronchial asthma among the children's population was the objective of the study.

Materials and methods. A retrospective analysis of the bronchial asthma incidence among the Grodno region children and separately for the territorial administrative regions during 1999—2013 was carried out using methods of studying the dynamic ranks statistically.

Results. On the territory of the region the mean annual incidence of bronchial asthma among children aged 0—14 years made 603.79 (95% CI 562.91—644.68) per 100 thousand of children, the average pure gain (decrease) made 13.81 per 100 thousand of children, the average growth (decrease) rate made 102.5%, the average gain (decrease) rate made 2.52%, the average content of 1% of gain (decrease) made 5.68, and the incidence variation coefficient made 12.23%, in addition casual fluctuations of incidence were found. Distinctions of the mean annual values of incidence, of the indicator change rate, and of its variability in certain territorial administrative regions were established.

Conclusion. The reasons evaluation and identification of the priority factors determining changes of the general incidence need to be carried out taking into account the specific features of tendency, stability, fluctuation, and spatial variation of the dynamic row.

Key words: bronchial asthma, incidence, children.

Адрес для корреспонденции:

Хоха Раиса Николаевна.

Гродненский государственный медицинский университет.

230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел.: (8-0152) 72-25-04.

(ХЛ) — в 554, ЛТ как самостоятельный метод лечения — у 162 пациенток. В отдельную группу выделены первичные 289 пациенток, которым назначалась химиотерапия. В группе с КЛ наиболее часто используемыми схемами лечения были 3 варианта: 1) предоперационная брахитерапия (ПБТ) + операция в объеме гистерэктомии с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (ХС) — 1239 пациенток, 2) ПБТ+ХС+дистанционная ЛТ (ДЛТ) — 1051, 3) ХС+ДЛТ — 429. Лечение проводилось в Брестской области — 471 пациентка, Витебской — 600, Гомельской — 573, Гродненской — 331, Минской — 547, Могилевской — 424 и Минске — 821 женщина. Группу низкого риска составили женщины с IAG1 и IAG2 стадией без инвазии — 739 и 386 случаев соответственно, с IAG1 стадией с инвазией до 1/2 в миометрий — 1191, с инвазией до 1/2 в миометрий — 1451 случай.

Результаты. Общая и раковоспецифическая (уточненная) 5-летняя выживаемость в группе низкого риска в целом по республике составила 87,4±0,6% и 93,1±0,5% соответственно. Раковоспецифическая 5-летняя выживаемость практически во всех регионах была более 90%, за исключением Витебской области, где она составила 89%. Самая высокая уточненная выживаемость отмечена в Минской и Могилевской областях — более 95%. При IAG1 стадии без инвазии она составила 96%, при IAG2 без инвазии и IAG1 с ин-

вазией — 94%, а при IAG2 с инвазией — 91%. Во всех подгруппах преобладал комбинированный метод лечения, однако он не доказал своих преимуществ перед ХЛ при IAG1 и IAG2 стадиях без инвазии в миометрий ($P=0,56$ и $P=0,86$ соответственно) и при IAG1 стадии с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины ($P=0,50$). При IAG2 стадии с инвазией в миометрий более 1/2 его толщины результаты комбинированного лечения статистически значимо лучше таковых хирургического ($P=0,002$). Из трех методик КЛ наилучшие результаты продемонстрировала методика с ПБТ без послеоперационной ДЛТ.

Заключение. Необходимо отказаться от избыточного лечения в тех группах, где комбинированное лечение не показало преимуществ перед хирургическим. Целесообразно проведение дальнейших проспективных исследований, которые позволяют уточнить необходимость ЛТ при РЭ низкого риска с инвазией в миометрий до половины его толщины.

Ключевые слова: рак эндометрия, низкий риск, предоперационная брахитерапия, лимфаденэктомия, хирургическое лечение.

Обзор современных мировых тенденций приведен в предыдущем номере журнала («Здравоохранение». — 2015. — №11. — С.16—20).

Цель настоящего исследования — изучить методы и отдаленные результаты лечения рака эндометрия (РЭ) низкого риска на областных уровнях по данным ретроспективного исследования, проведенного в 2006—2010 гг.

Материал и методы

В 2006—2010 гг. лечение в 12 специализированных лечебных учреждениях — РНПЦ ОМР, областные, межрайонные онкологические диспансеры (ОД) (за исключением Вилейского) и Минский городской клинической ОД — получили 5055 женщин с РЭ I стадии. Из исследования исключены 144 пациентки с первично множественными злокачественными опухолями, вошли в исследование 4911 женщин. РЭ низкого риска установлен у 3767 (77%) обследованных, промежуточного — у 920 (19%), высоко — у 224 (4%), то есть соотношение групп риска отличается от такового, приводимого в литературе.

Данные о пациентках получены из Белорусского канцер-регистра, по амбулаторным картам уточнены подстадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, объем операции, схема лечения, объем и тип лучевой терапии (ЛТ), судьба пациенток. Стадии и подстадии РЭ приведены в соответствии с классификацией TNM Международного противоракового союза и Federation

International Gynecology and Obstetric (FIGO) (2009).

Средний возраст пациенток с РЭ низкого риска составил $59,2 \pm 0,2$ года (минимальный 26 лет, максимальный 92 года), медиана возраста — 58 лет. Комбинированное лечение (КЛ) в виде пред- и/или послеоперационной ЛТ и стандартной операции (ХС) проведено в 2762 случаях, хирургическое лечение (ХЛ) — в 554 случаях, ЛТ как самостоятельный метод лечения — у 162 пациенток. Часть первичных пациенток получали химиотерапию (ХТ), как дополнение к КЛ или ХЛ. Они были выделены в отдельную группу лечения с ХТ (ЛСХТ) — всего 289 случаев. В группе КЛ наиболее часто используемыми схемами лечения были 3 варианта: 1) предоперационная брахитерапия (ПБТ) + операция в объеме гистерэктомии (ГС) с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (БСО) (ХС) — 1239 пациенток; 2) ПБТ+ХС+ дистанционная ЛТ (ДЛТ) — 1051 женщина; 3) ХС+ДЛТ — 429 пациенток. Сводные данные о методах лечения по республике в целом и областям представлены в табл. 1.

Предоперационная и послеоперационная ЛТ в нашей стране унифицирована. ПБТ выполнялась метростатом накануне операции однократно в разовой очаговой дозе (РОД) 13,5 Гр, послеоперационная ДЛТ — РОД 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 40—46 Гр, всего 20—23 укладки в рабочие дни. ХС при РЭ низкого риска — экстрафасциальная ГС с БСО, при расширенной операции стандартный объем дополнен тазовой лимфаденэктомией (ЛАЭ). Во всех случаях комбинированного, хирургического и лечения с ХТ диагноз установлен морфологически после операции. В группе пациенток с ЛТ диагноз установлен гистологически после кюретажа, а также с помощью инструментальных методов диагностики.

Группу низкого риска составили опухоли IAG1—2 стадии без инвазии и IAG1—2 стадии с инвазией в миометрий, то есть IAG1—2 и IBG1—2 стадия по старой классификации FIGO (1988) (табл. 2).

Первичной конечной точкой в исследовании считалось время до наступления исхода заболевания, рассчитывалась общая и раковоспецифическая (уточненная) выживаемость методом Каплана—Майера. Расчеты проводили с использованием программных пакетов STATISTICA 10.0.

Таблица 1

Применение различных видов лечения РЭ низкого риска в Беларуси (2006—2010 гг.)

Регион	КЛ					ХЛ (ХС), абс. (%)	ЛТ, абс. (%)	ЛСХТ, абс. (%)	Итого, абс. (%)
	ПБТ- ХС	ПБТ-ХС- ДЛТ	ХС- ДЛТ	другие методики КЛ*	Итого, абс. (%)				
Брестская область	172	69	75	3	319 (68)	11 (24)	7 (1)	34 (7)	471 (100)
Витебская область	212	125	91	16	444 (74)	104 (17)	4 (6)	18 (3)	600 (100)
Гомельская область	99	213	33	—	345 (60)	40 (7)	77 (13)	111 (20)	573 (100)
Гродненская область	71	43	36	2	152 (46)	99 (30)	2 (1)	78 (23)	331 (100)
Минская область	274	126	48	17	465 (85)	62 (11)	5 (1)	15 (3)	547 (100)
Минск	206	400	117	3	726 (88)	67 (8)	—	28 (4)	821 (100)
Могилевская область	205	75	29	2	311 (73)	71 (17)	37 (9)	5 (1)	424 (100)
Республика Беларусь	1239	1051	429	43	2762 (73)	554 (15)	162 (4)	289 (8)	3767 (100)

*Лучевое лечение аналогичное, операция расширенная.

Таблица 2

Распределение пациенток с РЭ низкого риска в зависимости от глубины инвазии и степени злокачественности опухоли по областям республики

Регион	IAG1 без инвазии	IAG2 без инвазии	IAG1 с инвазией до 1/2	IAG2 с инвазией до 1/2	Всего...
Брестская область	142	53	139	137	471
Витебская область	100	103	127	270	600
Гомельская область	62	35	161	315	573
Гродненская область	53	14	176	88	331
Минская область	154	52	162	179	547
Минск	145	55	324	297	821
Могилевская область	83	74	102	165	424

Результаты и обсуждение

Общая 5-летняя выживаемость при РЭ низкого риска в Беларуси за 2006—2010 гг. составила $87,4 \pm 0,6\%$, раковоспецифическая — $93,1 \pm 0,5\%$. Разница в общей выживаемости по областям доходила до 10% и колебалась в пределах от 83% в Витебской области до 92% в Минской (рис. 1, а). Выживаемость в других регионах Беларуси находилась в указанных пределах, но не превышала 90%.

Раковоспецифическая 5-летняя выживаемость практически во всех регионах составила более 90%, за исключением Витебской области — 89%. Самая высокая уточненная выживаемость была в Минской и Могилевской областях — более 95% (рис. 1, б).

Как указано, группу низкого риска составили опухоли IAG1—2 без инвазии или с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины. При расчете

общей 5-летней выживаемости в этих подгруппах статистически значимые различия получены только для IAG1 без инвазии, при которой выживаемость составила 92% ($P < 0,002$), при IAG1 с инвазией до 1/2 выживаемость оказалась равной 87%, а при IAG2 без инвазии и при IAG2 с инвазией — 86% (рис. 2, а).

Несколько иные результаты получены при расчете 5-летней раковоспецифической выживаемости. При IAG1 без инвазии она составила 96%, при IAG2 без инвазии и IAG1 с инвазией — около 94%, а при IAG2 с инвазией — 91% (рис. 2, б). Разница между общей и уточненной выживаемостью 4—7% показывает, что пациентки с РЭ имеют, как правило, возрастную серьезную сопутствующую и конкурирующую патологию, которая может стать причиной смерти после радикального лечения онкологического заболевания. Данное наблюдение полностью соответ-

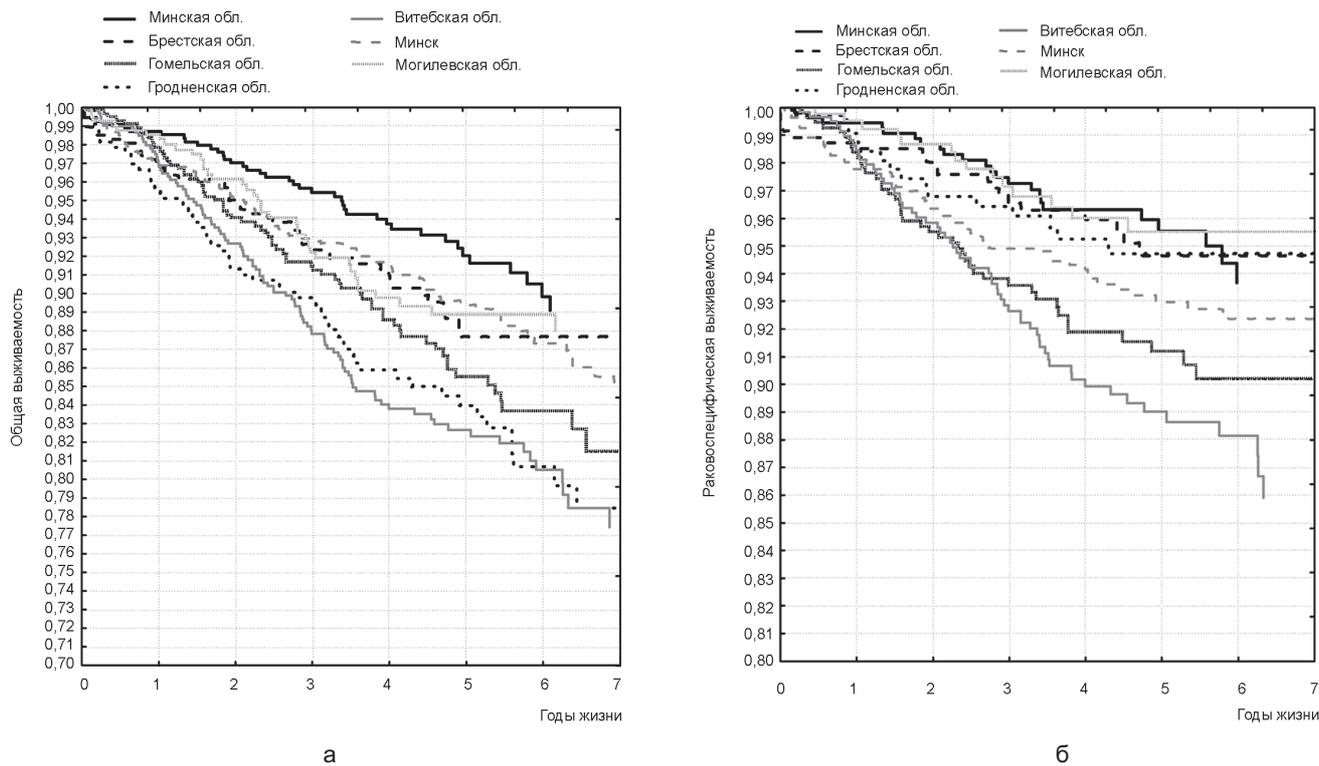


Рис. 1. Общая (а) и раковоспецифическая (б) выживаемость по областям и Минску при РЭ низкого риска (2006—2010)

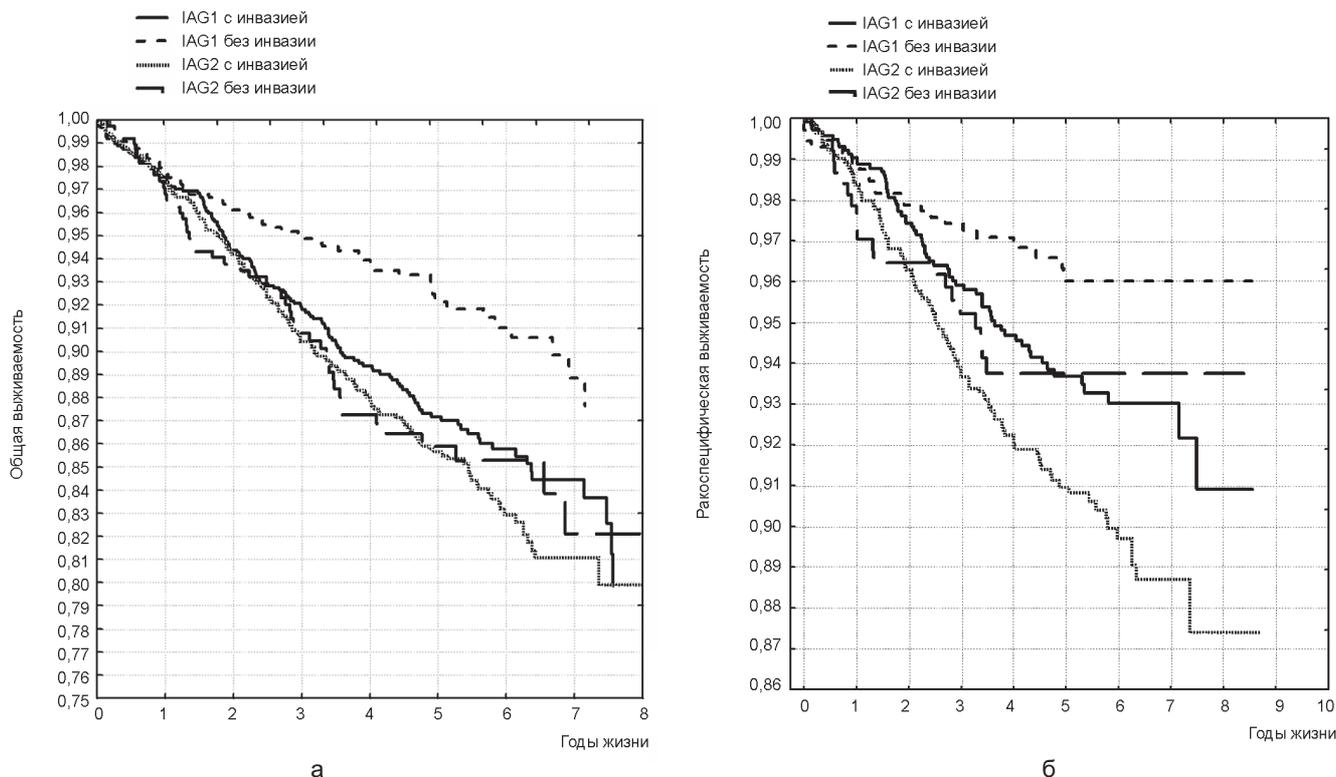


Рис. 2. Общая (а) и раковоспецифическая (б) выживаемость при РЭ низкого риска в зависимости от глубины инвазии и степени злокачественности

ствуует теории возникновения РЭ I типа, который формируется при избыточной эстрогенизации женского организма и сопровождается соответ-

ствующими обменными нарушениями, приводящими к избыточному весу или ожирению, артериальной гипертензии и т. д. Различия как в об-

щей, так и в раковоспецифической выживаемости в пределах даже одной группы низкого риска показывают, что группа не является однородной и, возможно, лечебные методики не могут быть одинаковыми и общими для всей группы.

При IAG1 без инвазии применены различные методики лечения (табл. 3).

Как видно, в масштабах республики даже при самой начальной и прогностически благоприятной форме РЭ преобладало КЛ, за исключением Брестской и Гродненской областей. При этом оно не доказало своей эффективности перед ХЛ. Раковоспецифическая 5-летняя выживаемость составила 96—98%, общая выживаемость — 90—95% (рис. 3). Полученные данные свидетельствуют, что при РЭ IAG1 без инвазии в миометрий достаточным объемом лечения с выживаемостью на уровне 97% является только хирургическое без присоединения ЛТ. Не совсем ясны причины назначения ХТ первичным пациенткам с прогностически самой благоприятной формой РЭ, притом что общая и раковоспецифическая 5-летняя выживаемость в этой группе составила 58% и 74% соответственно.

При лечении РЭ IAG2 без инвазии также преобладал комбинированный метод (табл. 4).

При этом КЛ также не доказало своих преимуществ перед хирургическим методом ($P=0,86$), выживаемость при котором даже на 1% выше, чем при КЛ. Не ясны причины назначения пациенткам КЛ в таких объемах, и это при том, что вероятность лимфососудистой инвазии при отсутствии опухолевой инвазии в миометрий стремится к нулю. В двух последних редакциях стандартов лечения также указано, что при IAG1—2 без инвазии в миометрий основным методом лечения является хирургический. Можно предположить, что либо отсутствует предоперационное инструмен-

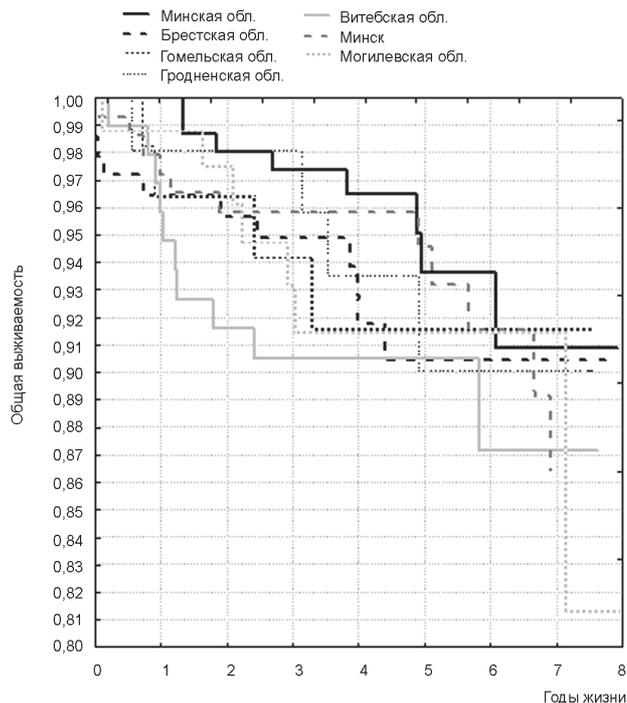


Рис. 3. Общая выживаемость при РЭ IAG1 без инвазии по регионам республики

тальное обследование (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография) с целью определения глубины инвазии опухоли до начала лечения, в связи с чем назначают до операции сеанс ПБТ, либо это исследование неинформативно. У 219 пациенток с IAG2 без инвазии выполнена ПБТ, что по стандартам не предусмотрено. Из них 29 женщинам назначена послеоперационная ДЛТ. Еще 42 пациентки после первичного хирургического этапа получали ДЛТ.

Значительно хуже результаты лучевого лечения и ЛСХТ. При добавлении в программу комбинированного или хирургического лечения ХТ прогноз намного хуже, 5-летняя выживаемость на уровне 81%. Лучевое лечение проводят, как правило, при неоперабельности пациентки из-

Применение различных методов лечения при РЭ IAG1 без инвазии

Таблица 3

Регион	КЛ	ХЛ	ЛТ	ЛСХТ	Всего...
Брестская область	53	84	—	5	142
Витебская область	47	48	4	1	100
Гомельская область	38	20	1	3	62
Гродненская область	14	32	—	7	53
Минская область	115	37	1	1	154
Минск	105	35	—	5	145
Могилевская область	51	23	9	—	83
Республика Беларусь	423	279	15	22	739

Таблица 4

Применение различных методов лечения при РЭ IAG2 без инвазии

Регион	КЛ	ХЛ	ЛТ	ЛСХТ	Всего...
Брестская область	34	10	2	7	53
Витебская область	65	27	10	1	103
Гомельская область	18	6	3	8	35
Гродненская область	6	7	1	—	14
Минская область	43	6	—	3	52
Минск	44	6	—	5	55
Могилевская область	51	15	7	1	74
Республика Беларусь	261	77	23	25	386

за непереносимости операции при наличии сопутствующей или конкурирующей патологии по решению врачей, назначающих лечение.

Общая 5-летняя выживаемость при IAG2 без инвазии по регионам Беларуси находилась в пределах 80—95% (от 81% в Витебской области до 94% в Гомельской и Минской областях) (рис. 4). Исключением была Гродненская область, в которой выживаемость составила всего 52%, что связано, скорее всего, с недостаточным числом наблюдений. В остальных областях общая выживаемость не превышала 90%. Уточненную 5-летнюю выживаемость по областям сравнить невозможно из-за отсутствия во многих из них данных об исходах заболевания.

При РЭ IAG1 с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины при лечении в основном использовали комбинированный метод (табл. 5).

В этой подгруппе получены статистически значимые различия при расчете общей выживаемости у лиц с комбинированным и хирургическим методами лечения ($P=0,001$).

Однако при расчете раковоспецифической выживаемости статистически значимых различий не получено ($P=0,5$). Такие неоднозначные результаты ретроспективных данных могут служить поводом для дальнейших проспективных исследований.

Если обращаться к мировому опыту, то уже сейчас возникают сомнения в правильности выбора в качестве приоритетного комбинированного метода лечения.

Уточненная выживаемость значительно хуже при ЛСХТ, и крайне плохие результаты получе-

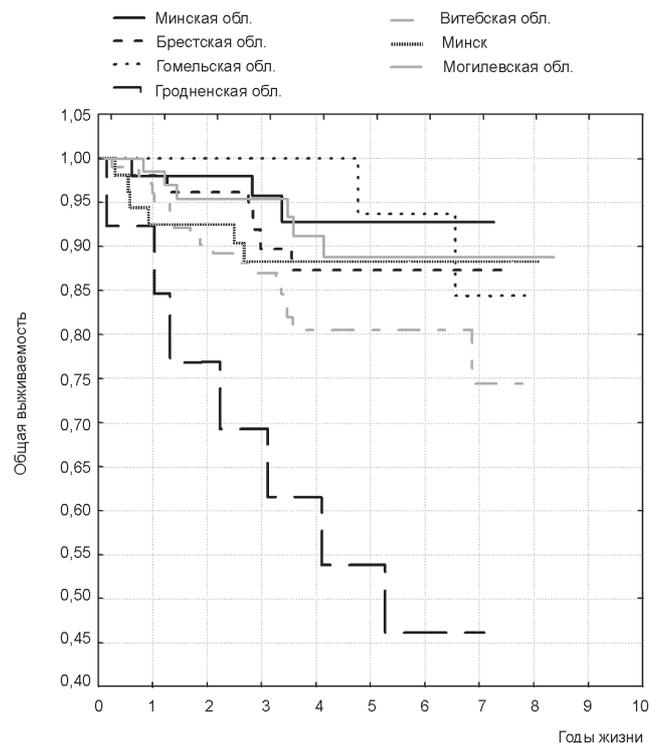


Рис. 4. Общая выживаемость при РЭ IAG2 без инвазии по регионам Беларуси (2006—2010)

ны при лечении только лучевым методом. Необходимо воздерживаться от назначения в этой подгруппе ХТ и ЛТ и предпринимать попытки ХЛ. Показатели общей и частично раковоспецифической выживаемости по областям имеют значительный разброс (рис. 5).

Так, общая 5-летняя выживаемость самая высокая в Минской области и находится на уровне 92%. Далее следуют Минск и Гомельская область, в которых она выше 90%. В Мо-

Таблица 5

Применение различных методов лечения при РЭ IAG1 с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины

Регион	КЛ	ХЛ	ЛТ	ЛСХТ	Всего...
Брестская область	112	15	3	9	139
Витебская область	98	13	11	5	127
Гомельская область	106	1	26	28	161
Гродненская область	83	45	—	48	176
Минская область	144	13	1	4	162
Минск	296	16	—	12	324
Могилевская область	78	15	8	1	102
Республика Беларусь	917	118	49	107	1191

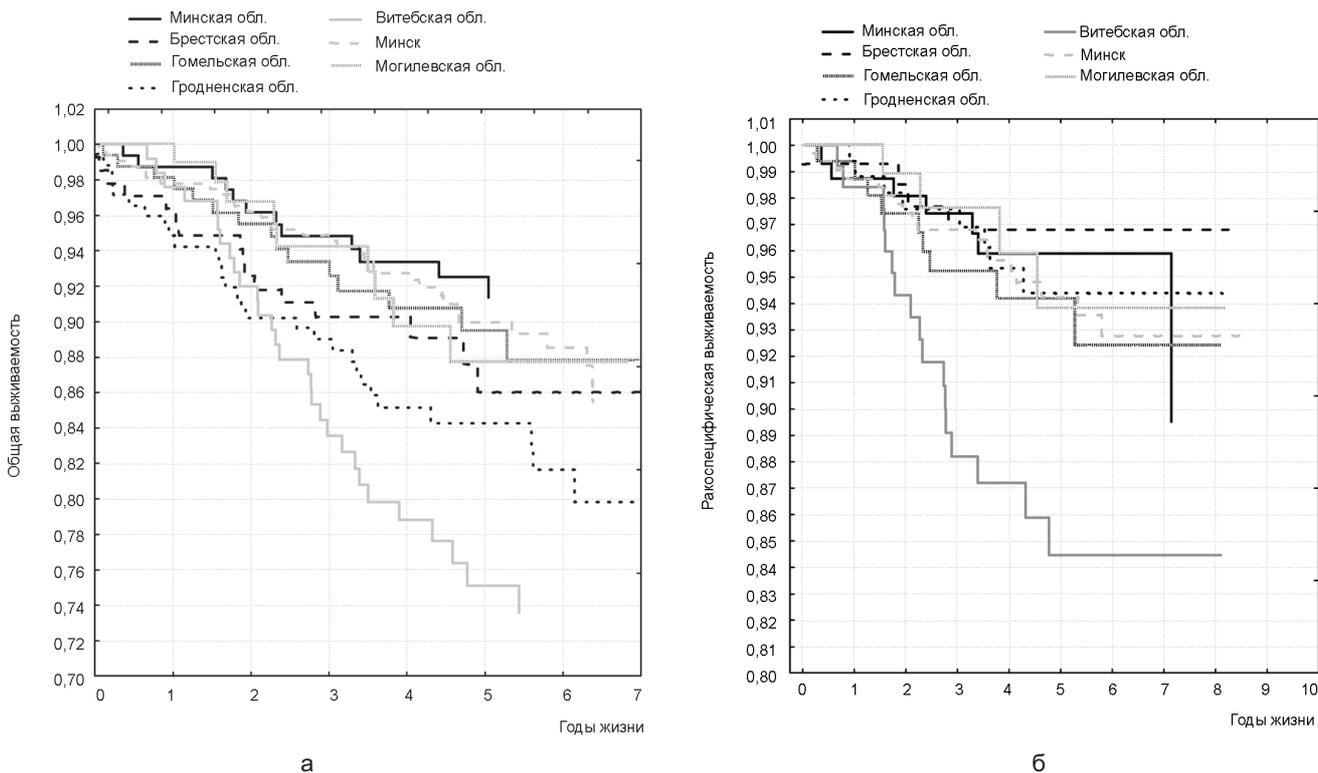


Рис. 5. Общая (а) и раковоспецифическая (б) выживаемость при РЭ IAG1 с инвазией по регионам Беларуси

гилевской области данный показатель составил 88%, в Брестской — 86%, в Гродненской — 84%, самая низкая выживаемость в Витебской области — 75%. Самая высокая раковоспецифическая 5-летняя выживаемость отмечена в Брестской области — 97%, затем следует Минская область — 96%. В остальных регионах уточненная выживаемость находится на уровне 94%, и только в Витебской области она составила чуть более 84%. Не ясна причина невысоких показателей выживаемости по Витебской области, поскольку в Беларуси используются унифицированные методики лечения, и жительницы Витебской области не являются исключением. Они проходят лечение не в одном лечебном учреждении, а в Витебском областном клиническом ОД, Полоцком межрайонном ОД, а также в РНПЦ ОМР.

При РЭ IAG2 стадии с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины ведущим методом терапии являлся комбинированный, и почти в 10% случаев лечение проводилось с ХТ (табл. 6).

Данная подгруппа оказалась единственной в группе низкого риска, в которой КЛ доказало свое преимущество перед ХЛ как по общей выживаемости (P=0,00004), так и по раковоспецифической (P=0,002), при этом разница доходила до 15—20%. Возможно, есть погрешность в том, что

сравнение проводилось в неадекватных по числу пациенток группах. Но налицо тенденция, начиная от подгруппы с IAG1 без инвазии к IAG2 с инвазией в миометрий, к возрастанию роли ЛТ в КЛ пациенток с РЭ низкого риска.

ЛСХТ в исследуемой подгруппе по своей эффективности сопоставимо с хирургическим лечением, но не может конкурировать с комбинированным. Низкие показатели выживаемости

Таблица 6
Применение различных методов лечения при РЭ IAG2 с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины

Регион	КЛ	ХЛ	ЛТ	ЛСХТ	Всего...
Брестская область	120	3	2	12	137
Витебская область	234	16	9	11	270
Гомельская область	183	13	47	72	315
Гродненская область	49	15	1	23	88
Минская область	162	6	3	8	179
Минск	281	9	—	7	297
Могилевская область	132	18	13	2	165
Республика Беларусь	1161	80	75	135	1451

при использовании ЛТ как альтернативного метода лечения позволяют сделать вывод о том, что основной приоритет должен отдаваться комбинации оперативного и лучевого лечения.

Общая 5-летняя выживаемость при РЭ IAG2 с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины по регионам колеблется в пределах от 82% в Гомельской области до 90% в Минской (рис. 6, а).

Раковоспецифическая 5-летняя выживаемость по регионам имеет разброс 7% и находится в пределах от 88% в Витебской и Гомельской областях до 95% в Гродненской (рис. 6, б).

Таким образом, в настоящем ретроспективном исследовании комбинированный метод лечения подтвердил свое преимущество только для подгруппы пациенток с РЭ IAG2 с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины.

Учитывая то, что в Беларуси, как было указано выше, используют три основных методики КЛ, для подгрупп IAG1 с инвазией и IAG2 с инвазией в миометрий проведено сравнение этих методик (рис. 7, 8).

Как видно на рис. 7, для подгруппы IAG1 с инвазией ни одна из методик КЛ не показала своих преимуществ перед другими. Пятилетняя выживаемость несколько выше при примене-

нии только ПБТ без каких-либо дополнительных лучевых воздействий. В подгруппе IAG2 с инвазией (см. рис. 8) статистически значимо ниже выживаемость при применении только послеоперационной ДЛТ по сравнению с другими методами. Статистической разницы между двумя основными методиками — только с ПБТ или ПБТ и ДЛТ — не выявлено, как и для предыдущей подгруппы. Отсутствие различий в выживаемости свидетельствует о том, что послеоперационная ДЛТ при РЭ низкого риска не улучшает эффективность лечения ни в одной из подгрупп. Если учесть, что ДЛТ осуществляется в течение 20—23 рабочих дней и ее проведение может потребовать госпитализации на стационарное лечение из-за удаленности онкологического учреждения, то отказ от ДЛТ не только не ухудшит выживаемость пациенток с РЭ низкого риска, но, можно предположить, позволит улучшить качество жизни из-за отсутствия лучевых реакций и осложнений, а также сэкономить средства на лечение при той же эффективности. Отсутствие статистически значимых различий при применении указанных методик лечения также подтверждает правильность рекомендаций последних редакций стандартов лечения.

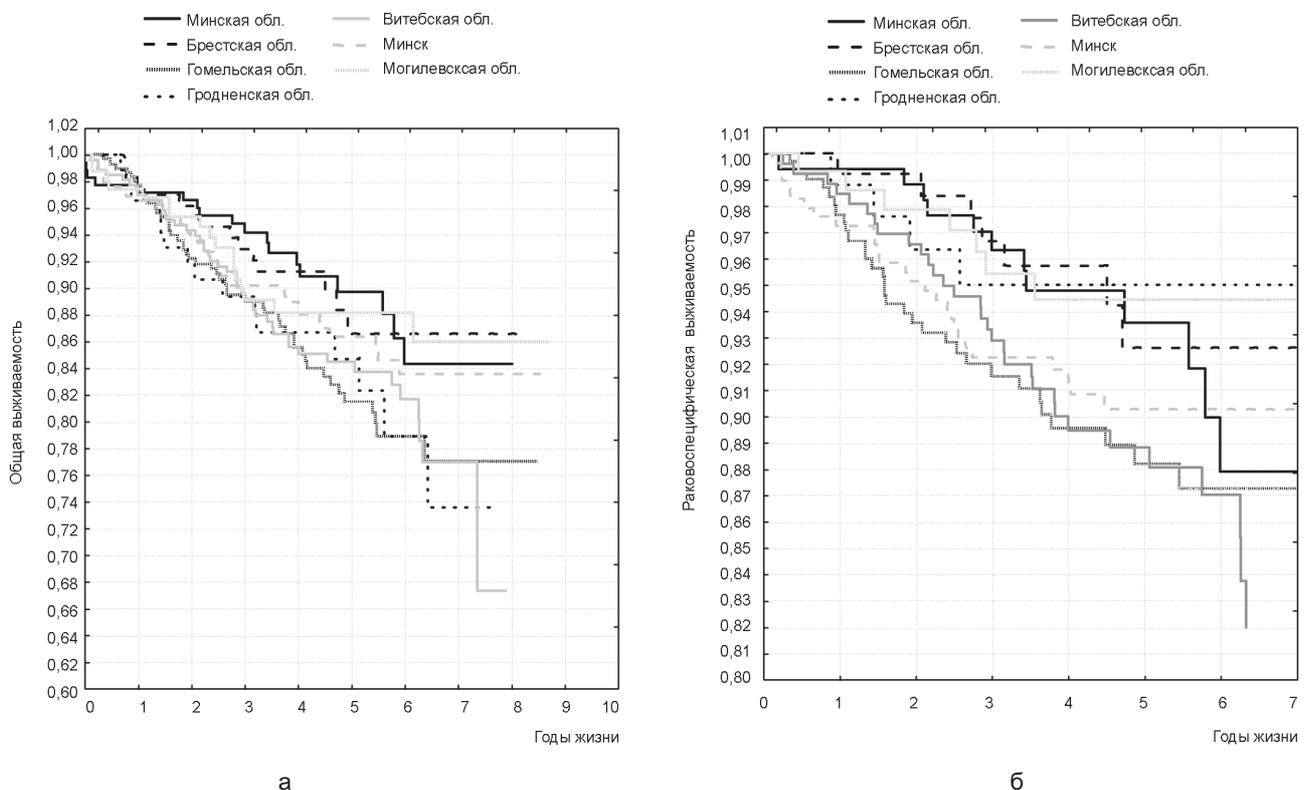


Рис. 6. Общая (а) и раковоспецифическая (б) выживаемость по регионам Беларуси при РЭ IAG2 с инвазией до 1/2 в миометрий

Как видно, самой оптимальной методикой КЛ при РЭ IAG1—2 с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины является методика с ПБТ и ХС.

Таким образом, проведенное ретроспективное исследование показало, что в Беларуси самым распространенным методом лечения при РЭ низкого риска является комбинированный — он был использован в 73% случаев, на долю хирургического метода пришлось всего 15% случаев. Из методик КЛ в 45% случаев применялась схема ПБТ-ХС, в 38% — ПБТ-ХС-ДЛТ, в 15% — ХС-ДЛТ и в 2% случаев использовались те же методики ЛТ, но при расширенных операциях. Методика послеоперационной ДЛТ унифицирована и соответствует общепринятой в мировой практике. Отличительной особенностью в нашей стране является применение ПБТ, когда весь мир отказался от ее использования еще в 80-е годы прошлого века, и отсутствие послеоперационной брахитерапии.

В исследовании также установлено, что группа пациенток с РЭ низкого риска не совсем однородная, отличается выживаемостью, что требует индивидуального подхода к лечению. Как было показано, при РЭ IAG1—2 без инвазии в миометрий не получены статистически значимые различия между комбинированным и

хирургическим методами лечения. Более того, в стандартах рекомендован в качестве основного хирургический метод. Лечение у этих пациенток носит избыточный характер. Возможно, имеет место неадекватная диагностика глубины опухолевой инвазии до начала лечения, что вынуждает назначать ПБТ. Таким образом врачи боятся себя от возможных интраоперационных находок, которые ретроспективно могут явиться показанием для назначения ПБТ. Выход из сложившейся ситуации видится в реализации двух методологических подходов. Первый — обязательная предоперационная оценка глубины опухолевой инвазии инструментальными методами (ультразвуковое исследование как наиболее доступный метод), которая позволит до начала лечения определить необходимость проведения ПБТ. Второй — отказ от ПБТ в пользу послеоперационной, которая в Беларуси не применялась, однако в настоящее время проходит клиническую апробацию в РНПЦ ОМР и в ближайшее время будет предложена в качестве одного из вариантов КЛ.

Тот факт, что при РЭ IAG1 с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины результаты сравнения общей и раковоспецифической выживаемости при комбинированном и хирургическом ме-

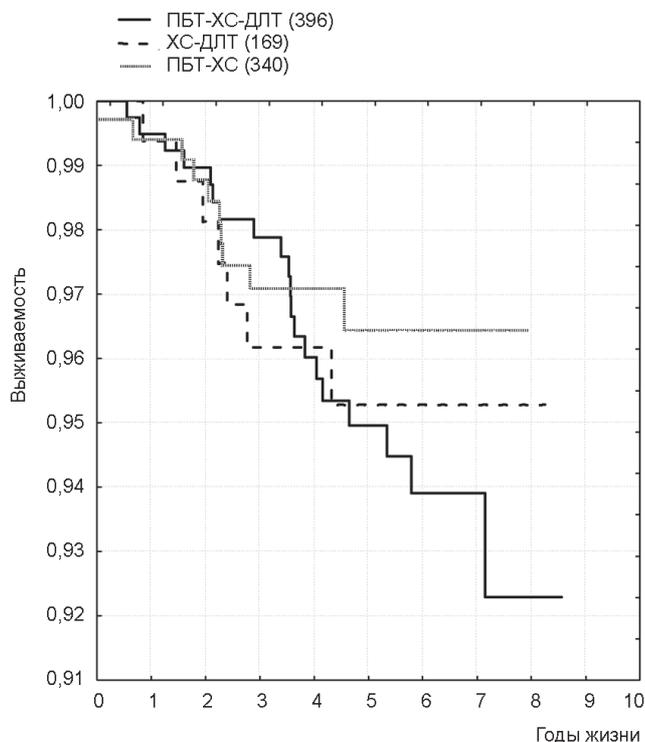


Рис. 7. Уточненная выживаемость при РЭ IAG1 с инвазией в миометрий при использовании различных методик КЛ

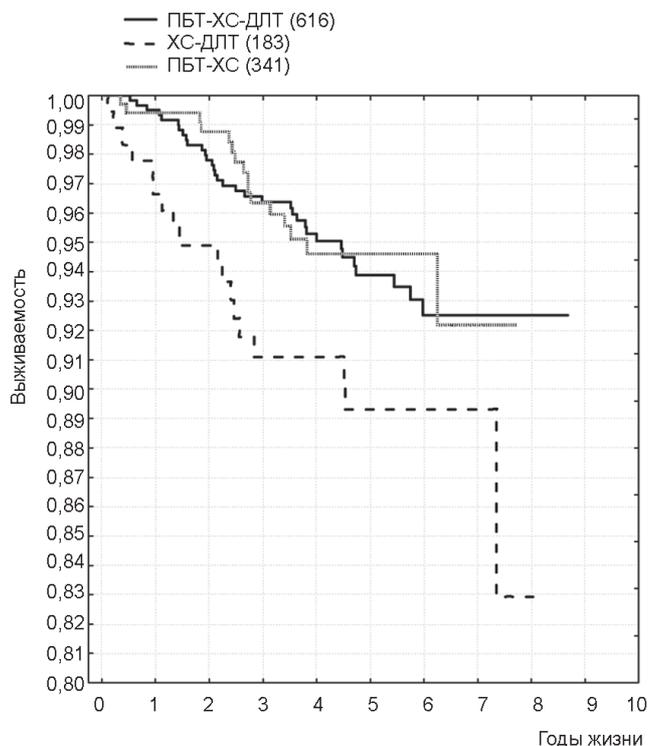


Рис. 8. Уточненная выживаемость при РЭ IAG2 с инвазией в миометрий при использовании различных методик КЛ

тодах лечения отличаются, говорит о том, что необходимо провести дополнительное проспективное рандомизированное исследование в Беларуси, а затем для серьезных выводов проанализировать как ретроспективные, так и проспективные данные. В настоящее время проводится проспективное рандомизированное исследование, в котором задействовано два онкологических учреждения — РНПЦ ОМР и Гродненская областная клиническая больница.

Только для подгруппы РЭ IAG2 с инвазией в миометрий до 1/2 его толщины были получены статистически значимые различия в 5-летней выживаемости при комбинированном методе лечения по сравнению с хирургическим. Из трех основных методик КЛ наиболее оптимальной признана ПБТ с ХС в объеме ГС и БСО. Послеоперационная ДЛТ в режиме обычного фракционирования с СОД 40—46 Гр не улучшает отдаленные результаты лечения.

Необходимо отказаться от применения ХТ у первичных пациенток при низком риске РЭ, которая не улучшает результаты лечения. Во всех подгруппах отмечены статистически значимо более низкие показатели отдаленных результатов лечения по сравнению с хирургическим и/или комбинированным методом.

Крайне низкие показатели 5-летней выживаемости при использовании ЛТ как самостоятельного метода лечения убеждают в том, что пациенток с РЭ низкого риска всегда нужно стремиться оперировать и тщательно и взвешенно анализировать противопоказания к оперативному лечению.

Таким образом, представленные данные по методам лечения и выживаемости при РЭ низкого риска должны послужить поводом к переосмыслению имеющихся подходов к лечению в сторону соответствия стандартам во всех онкологических учреждениях Беларуси. Необходимо отказаться от избыточного лечения, которое не улучшает отдаленные результаты. Целесообразно проведение дальнейших проспективных исследований, которые позволят уточнить необходимость использования ЛТ при РЭ низкого риска с инвазией в миометрий до половины его толщины.

Поступила 24.04.15.

LOW RISK ENDOMETRIUM CANCER MANAGEMENT IN BELARUS

S. A. Mavrichev, S. A. Krasny, A. A. Evmenenko, K. G. Shelepen, V. S. Karanik, A. V. Tomchina, Zh. N. Tchernyakova, N. N. Pishchik, I. A. Sharf, S. V. Kokhanovich, A. I. Vashkevich, S. V. Stasenkov, D. M. Gritsevets, O. F. Morozova

Objective. Retrospective (2006—2010) studying of methods and remote outcomes of managing low risk endometrium cancer (EC) at the regional level was the objective of the work.

Materials and methods. The study was based on data of 3767 patients with low risk EC grade I having been treated at Belarus oncologic institutions in 2006—2010. Combined treatment (CT) consisting of pre- and/or postoperative beam therapy (BT) and standard operations was practiced in 2762 cases, surgical treatment (ST) — in 554 cases, BT was carried out separately in 162 patients. A separate group was formed of 289 patients with primary disease having been prescribed chemotherapy. The patients under CT were treated most often using three therapeutic schemes: 1) preoperative brachytherapy (PBT) + hysterectomy combined with bilateral salpingo-oophorectomy (HS) — 1239 patients; 2) PBT + HS + distant beam therapy (DBT) — 1051 women; 3) HS + DBT — 429 patients. 471 women were treated in Brest region, 600 women — in Vitebsk region, 573 patients — in Gomel region, 331 patients — in Grodno region, 547 women — in Minsk region, 424 patients — in Mogilev region, and 821 women — in the City of Minsk. The group of a low risk consisted of women having cancer IAG1 and IAG2 grades without invasion — 739 and 386 cases, respectively, IAG1 grade with invasion into up to 1/2 of myometrium — 1191, patients with invasion into up to 1/2 of myometrium — 1451 women.

Results. The total and cancer-specific (confirmed) 5-year survival values in the low risk group in Belarus were 87.4±0.6% and 93.1±0.5%, respectively. Cancer-specific 5-year survival values exceeded 90% practically in each region excluding Vitebsk region where the parameter accounted to 89%. The highest confirmed survival was registered in Minsk and Mogilev regions — over 95%. In case of IAG1 grade without invasion it was 96%, in case of IAG2 grade without invasion — 94%, in case of IAG2 grade with invasion — 91%. The combined method of management prevailed in each subgroup, however it showed no advantages over CT for managing cancer IAG1, IAG2 stages without invasion into myometrium ($P=0.56$ and $P=0.86$, respectively) and IAG1 grade with invasion into up to 1/2 of myometrium ($P=0.50$). When patients suffering from cancer IAG2 grade with invasion into up to 1/2 of myometrium were treated using combined therapy the therapeutic results were reliably better than after surgical treatment ($P=0.002$). The PBT technique without post-operative BDT was found to be the best of the CT methods.

Conclusion. It was concluded that an excessive treatment should be avoided in groups of patients their combined treatment had demonstrated no advantages over the surgical management. Additional prospective studies allowing confirm the BT need in case of low risk EC with invasion into up to 1/2 of myometrium are reasonable.

Key words: endometrium cancer, low risk, preoperative brachytherapy, lymphadenectomy, surgical management.

Адрес для корреспонденции:

Мавричев Сергей Анатольевич.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

223040, Минский р-он, агр. гор. Лесной; сл. тел. (8-017) 287-95-34.



Н. А. МАНАК, С. П. СОЛОВЕЙ

МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

РНПЦ «Кардиология» Минздрава Республики Беларусь

Приведены данные о патогенезе, механизмах возникновения микроваскулярной стенокардии, клинических проявлениях и особенностях данной формы заболевания. Рассматриваются подходы к антиангинальной терапии и прогноз для жизни пациентов.

Ключевые слова: микроваскулярная стенокардия, патогенез, диагностика, антиангинальная терапия.

Микроваскулярная стенокардия (МВС) — одна из форм хронической ИБС, которая отличается от других разновидностей стенокардии, относящихся к рубрике ИБС, тем, что имеет типичную клинику стенокардии, подтвержденную нагрузочными пробами, при этом при коронароангиографии (КАГ) определяются чистые и неспазмированные коронарные артерии.

Впервые термин МВС был использован R. O. Cannon и S. E. Epstein в 1988 г. [1]. Также данная форма известна под термином «кардиальный синдром Х». Нередко встречается термин «дистальная МВС». При постановке такого диагноза, как правило, возникают следующие вопросы: каковы причины заболевания; какие основные патогенетические механизмы; имеются ли специфические клинические признаки; чем отличается антиангинальная терапия; может ли быть МВС началом острого коронарного синдрома; какой прогноз при МВС?

МВС развивается из-за нарушения функции коронарных микрососудов. В результате они неадекватно реагируют на сосудорасширяющие и сосудосуживающие вещества, вырабатываемые организмом. В основе такого реагирования лежит дисфункция эндотелия коронарных сосудов, развитие которой может иметь разные причины: артериальная гипертензия, дефицит эстрогенов у женщин (менопауза), эндокринные заболевания (ожирение, сахарный диабет, нарушение функции щитовидной железы), гиперлипидемия, оксидативный стресс, субклинический воспалительный процесс, курение и др.

Микроциркуляторное русло миокарда по функциональному признаку подразделяется на

артериолы и преартериолы. На долю преартериол приходится 25% функции сопротивления коронарному кровотоку. Предполагается, что основное патогенетическое звено МВС — это дисфункция преартериол. Сужение их в различных участках миокарда приводит к развитию ишемии на дистальном участке. В ответ в ишемизированных участках повышается продукция аденозина, что способствует появлению боли в области сердца, так как аденозин является медиатором болевого приступа. Непосредственными же причинами сужения преартериол в миокарде являются повышенная продукция аденозина, нейропептида Y и угнетение продукции эндотелиального вазодилатирующего фактора — оксида азота. Подтверждают данную гипотезу результаты дипиридамоловой пробы. В ответ на внутривенное введение дипиридамола в норме происходит увеличение кровотока в коронарном русле. После его введения при МВС кровотока не увеличивается, а, напротив, уменьшается из-за феномена интрамиокардиального обкрадывания.

Одной из причин развития МВС является снижение порога болевой чувствительности, что подтверждено данными исследований показателей болевой чувствительности с помощью алгезиметрии у пациентов со стабильной ИБС [2—4]. Предполагается, что это связано со снижением уровня эндогенных опиатных соединений — эндорфинов.

В последнее время все чаще упоминается о воспалении как факторе, обуславливающем развитие дисфункции эндотелия микроваскулярного русла. Имеются доказательства, что высокий уровень С-реактивного белка в плазме крови (маркера воспаления) коррелирует с выраженностью МВС и усилением эндотелиальной дисфункции. Результаты компьютерной и магнитно-резонансной томографии сердца при МВС показывают наличие набухания и дегенерации эндотелиальных клеток, гипертрофию миофибрилл, гиперпластическое фиброзно-мышечное утолщение и уменьшение стенок мелких артерий, уменьшение просвета сосудов микроциркуляторного русла, очаги дегенерации миофибрилл и включение в них липофусцина. Механизмы развития этих изменений пока не известны.

Таким образом, гетерогенность патогенеза кардиального синдрома при МВС может обуславливаться: дисфункцией эндотелия, воспалением, автономными нервными влияниями, психологическими механизмами и др. Однако основным из них является дисфункция эндотелия, связанная с хорошо известными факторами риска (курение, ожирение, гиперхолестеринемия и т. д.).

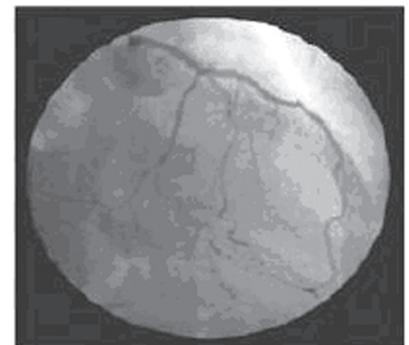
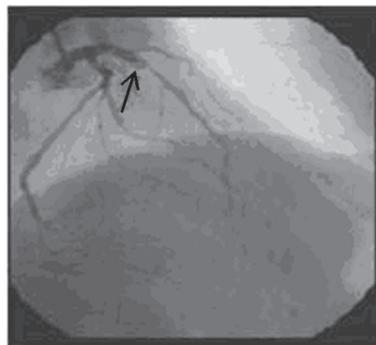
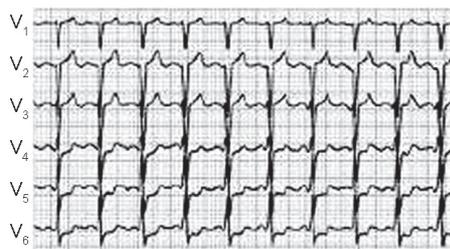
МВС чаще развивается у женщин, преимущественно в перименопаузальном периоде (около 70%), поскольку дефицит эстрогенов во время менопаузы является патогномичным фактором, воздействующим на сосуды через эндотелийзависимый и эндотелийнезависимый механизмы.

В соответствии с изложенным, существуют две точки зрения относительно МВС. Одна из них заключается в том, что МВС является формой хронической ИБС с несостоятельностью микроциркуляторного русла. Другая точка зрения: МВС — это такая стенокардия, не разновидность ИБС атеросклеротического происхождения, а вариант повреждения микроваскулярного русла неустановленного генеза, то есть самостоятельное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся клиникой стенокардии при нормальных крупных коронарных сосудах.

Симптомы МВС обычно ничем не отличаются от симптомов типичной ИБС, возникающих из-за стенозирования коронарных артерий: те же боли в области сердца или за грудной с характерной иррадиацией в область шеи, под левую лопатку, в левую руку, связанные с физическими нагрузками, стрессом, холодом. Такие же приступы могут возникать и в состоянии покоя. Отличительной особенностью этих болей является их атипичность. Она чаще, чем при стабильной стенокардии, провоцируется эмоциональным напряжением. Толерантность к физической нагрузке, как правило, выше. Болевой приступ может продолжаться 20—30 мин. Иногда боли продолжают больше 1 ч, что приводит к гипердиагностике не-

стабильной стенокардии, неоправданной госпитализации и неправильному лечению. Нитроглицерин не всегда полностью купирует приступ МВС. Боль, как правило, охватывает небольшую часть левой половины грудной клетки. Характерно также, что приступы МВС чаще сопровождаются вегетативной симптоматикой: повышенной потливостью, дрожью в теле. Появляются чувство тревожности, страх, депрессия. Эпизоды ангинозных болей при МВС могут быть достаточно частыми (до нескольких раз в неделю), однако они не прогрессируют, а имеют стабильный характер. Ежегодный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при МВС (инфаркт, инсульт, смерть, сердечная недостаточность) составляет 2,5%, в то время как при классической стенокардии — 4%.

Тесты с физической нагрузкой при МВС, по данным некоторых авторов, оказываются положительными не более чем в 20% случаев. Однако даже положительные результаты нагрузочного тестирования не могут свидетельствовать о тяжести заболевания в отличие от таковых при классической стенокардии, когда чем меньше нагрузка, приводящая к достоверным ишемическим изменениям на ЭКГ, тем больше вероятность выраженного стенозирования коронарного русла. На рисунке представлены схожие изменения ЭКГ во время проведения тредмил-теста при одинаковой достигнутой нагруз-



а

б

Ишемический характер депрессии сегмента ST и данные КАГ у пациентов со стенозирующим атеросклерозом (а) и МВС (б).

ке (Брюс 2) у 2 пациентов. Однако у пациента А при КАГ выявлена субокклюзия проксимального отдела передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (стрелка), тогда как у больного Б обнаружены неизменные венечные артерии (МВС).

Большую диагностическую значимость при МВС имеют тест с чреспищеводной предсердной стимуляцией (оказывается положительным более чем в 2/3 случаев), фармакологические нагрузочные пробы (дипиридамоловая, с эргометрином). Положительные результаты дипиридамолового теста являются свидетельством синдрома микрокоронарного «обкрадывания», а пробы с эргометрином указывают на склонность коронарных сосудов к спастическим реакциям. Характерно, что в отличие от вазоспастической стенокардии Принцметала, при которой введение эргометрина вызывает спазм крупной коронарной артерии, что отражается на ЭКГ подъемом сегмента ST, при МВС данный препарат вызывает его депрессию, свидетельствуя о возникновении субэндокардиальной ишемии миокарда. Причиной такого различия является то, что в основе вазоспастической стенокардии лежит динамический стеноз коронарных артерий, который приводит к развитию ишемии независимо от наличия их структурных изменений и чаще всего происходит в неизмененных артериях, хотя в ряде случаев сочетается с их атеросклеротическим поражением (фиксированным стенозом). В клиническом же плане типичные проявления вазоспастической стенокардии — это серии кратковременных болей, не связанных с нагрузкой, часто отмечаются больными как чувство дискомфорта, давления, кома в горле или изжоги, нередко в ранние утренние часы, купируются нитроглицерином и сопровождаются преходящим подъемом сегмента ST. При этом в связи с кратковременностью приступов особое значение в диагностике вазоспастической стенокардии имеет длительное суточное холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 48—72 ч, так как по выражению Браунвальда, вазоспастическая стенокардия «приходит и уходит», и приступ с динамикой ЭКГ довольно сложно зарегистрировать. Отметим также, что мужчины эту форму стенокардии имеют в 5 раз чаще, чем женщины.

Важным дополнением к инструментальной диагностике МВС является суточное монитори-

рование ЭКГ по Холтеру и скintiграфия миокарда с ²⁰¹Tl. При МВС радиоизотопный захват Tl такой же, как и при обструктивном кардиосклерозе. Однако при МВС отсутствуют зоны гипокинеза, что можно объяснить малыми зонами гипоксических поражений миокарда при МВС.

Конечно же, основным диагностическим критерием МВС является отсутствие атеросклеротических повреждений коронарного русла при выполнении селективной КАГ.

Ali Oto u Kadri Murat Gurses ввели термин «первичная МВС» [5], которую рассматривают как стенокардию, характеризующуюся наличием трех основных признаков: нормальных эпикардиальных артерий, типичными ангинозными симптомами и доказанной миокардиальной ишемией при нагрузочном тестировании при отсутствии у пациентов сопутствующих специфических заболеваний. Стабильная МВС авторами определяется при наличии стабильных ангинозных симптомов, связанных с повторяющимися одного уровня нагрузками. Обычно повышена болевая чувствительность. Первичная МВС считается нестабильной в случаях, когда ангинозные атаки возникают в покое или при незначительной нагрузке (меньшего уровня, чем при стабильной МВС). Как и при классической стенокардии, первичная нестабильная МВС может трансформироваться в острый коронарный синдром.

Особенности антиангинальной терапии

I. Обязательным условием начала терапевтического воздействия при МВС является изменение стиля жизни. Под этим подразумевается: прекращение курения и снижение веса тела, что улучшает эндотелиальную функцию; средиземноморская диета в сочетании с регулярными умеренными физическими тренировками, улучшающими микроциркуляцию и функцию эндотелия; физические тренировки, способствующие улучшению переносимости нагрузок и снижающие боль в груди, как результат адренергической модуляции.

II. С учетом патофизиологического механизма микроваскулярной дисфункции предлагается таргетная терапевтическая стратегия, воздействующая на микроваскулярную функцию и включающая ингибиторы АПФ, статины, бигуаниды, ксантины (как ингибиторы оксидативного стресса), и эстрогензамещающая терапия,

улучшающая коронарную микроваскулярную функцию [5].

Хорошо известно благоприятное влияние ингибиторов АПФ на редуцирование депрессии сегмента ST и увеличение переносимости физических нагрузок. Статины улучшают эндотелиальную функцию, благоприятно действуют на липидный профиль, оказывают противовоспалительное, антиоксидантное действие, в результате чего увеличивается переносимость физических нагрузок и уменьшается выраженность депрессии сегмента ST [6, 7]. Бигуаниды (метформин) корригируют инсулинорезистентность и улучшают эндотелиальную микроваскулярную функцию у пациентов со 2-м типом сахарного диабета, снижают ишемическое время у недиабетических пациентов с МВС [8]. Производные ксантинов (аминофилин) обладают противоболевым эффектом, реализующимся через блокаду аденозиновых рецепторов (аденозин — один из больших медиаторов сердечной боли) [9].

III. Для предупреждения болевых приступов в первую очередь назначают бета-адреноблокаторы, а при недостаточной эффективности используют антагонисты кальция и нитраты длительного действия. Есть данные об эффективности ивабрадина и ранолазина. В случаях сохраняющейся стенокардии применяют никорандил, триметазидин.

IV. К группе лекарств и процедур, воздействующих на болевую рецепцию, относятся производные ксантинов, имипрамин (антидепрессанты), а также стимуляция спинного мозга.

В заключение возникает еще один вопрос: необходимо ли выделение отдельной формы стенокардии в виде микроваскулярной, если учесть, что клиника схожа, диагностика практически идентична, а подходы к лечению и вовсе одинаковые с классической стенокардией? Ответ, на наш взгляд, должен быть положительным. И основным аргументом в пользу МВС является более обнадеживающий позитивный прогноз как в плане продления жизни, так и в плане развития возможных осложнений. Этот факт должен являться важным моментом в отношении пациентов к своему заболеванию.

Второй аргумент — это отсутствие необходимости в коронарных вмешательствах в связи с отсутствием стенозирования коронарных артерий. Ведь для многих пациентов предстоящее хирургическое вмешательство является дополнительным стрессогенным фактором.

Третий аргумент — во многих случаях отпадает необходимость в стационарном лечении. Все процедуры, связанные с диагностикой и выбором лечения, можно выполнять в поликлинических условиях.

И, наконец, как для пациента, так и для государства, немаловажным фактом является экономический эффект, который определяется отсутствием необходимости в хирургическом и стационарном лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cannon R. O. 3rd, Epstein S. E. // *Am. J. Cardiol.*— 1988.— Vol. 61.— P. 1338—1430.
2. Сидоренко Г. И., Манак Н. А., Барковская И. П., Ленсу С. М. // *Кардиология.*— 1988.— № 3.— С. 38—41.
3. Суджаева С. Г., Альхимович В. М., Манак Н. А., Сидоренко Г. И. // *Здравоохранение.*— 1996.— № 11.— С. 3—6.
4. Сидоренко Г. И., Манак Н. А. // *Физиология человека.*— 1989.— Т. 15, № 4.— С. 24—28.
5. Ali Oto, Kadri Murat Gurses // *ESC Council Cardiol. Pract.*— 2014.— Vol. 12, № 3.— P. 55—60.
6. Eriksson B. E., Tyni-Lenne R., Svedenhag J., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— Vol. 36.— P. 1619—1625.
7. Lim T. K., Choy A. J., Khan F., et al. // *Cardiovasc. Ther. Spring.*— 2009.— Vol. 27, № 1.— P. 49—58.
8. Jadhav S., Ferrell W., Greer I. A., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 48.— P. 956—963.
9. Elliott P. M., Krzywska-Dickinson K., Calvino R., et al. // *Eur. Heart J.*— 1998.— Vol. 19, № 2.— P. 250—254.

Поступила 25.09.15.

MICROVASCULAR ANGINA

N. A. Manak, S. P. Solovey

Some data on the microvascular angina pathogenesis, mechanisms of development, clinical symptoms, and specific features are presented. Various approaches to the anti-angina management and life prognosis for such patients are being discussed.

Key words: microvascular angina, pathogenesis, diagnosis, anti-angina therapy.

Адрес для корреспонденции:

Манак Николай Андреевич.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология».
220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 13; сл. тел. (8-017) 222-16-12.

В. Ф. ЕРЕМИН

СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ВИРУСА ГЕПАТИТА С. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии
Минздрава Республики Беларусь

Представлены современные данные по классификации вируса гепатита С, выделению генотипов, подтипов и рекомбинантных форм вируса, географическому распространению его генотипов, а также сведения о влиянии генотипов вируса гепатита С на эффективность лечения разными схемами и препаратами.

Ключевые слова: вирус гепатита С, генотип, подтип, интерферон, пегилированный интерферон, рибавирин, препараты прямого действия.

Выделение генотипов ВГС. Вскоре после первой публикации сведений о практически полном геноме вируса гепатита С (ВГС) в 1989 г. [1] стало очевидно, что изоляты вируса, полученные от разных людей или из разных стран, имеют значительные генетические отличия. После долгих исследований и наблюдений по группам в разных регионах мира эти отличия в геноме ВГС были обобщены и варианты вируса получили название генотипов и подтипов в системе классификации и номенклатуры вирусов, также были согласованы формальные правила для обозначения и названия новых вариантов вируса [2]. Согласно этим правилам, для распределения генотипов и подтипов требовались: 1) сиквенсы одного или более полностью кодируемых районов генома ВГС; 2) по меньшей мере три эпидемиологически не связанных между собой изолята; 3) филогенетическое отличие группы от ранее описанных сиквенсов; 4) отсутствие рекомбинации внутри генотипов и внутри субтипов. Применение этих критериев подтвердило наличие 6 различных генотипов, состоящих из 18 подтипов. Кроме этого, на рассмотрении находились 58 подтипов, для которых не было полных сиквенсов кодирующих регионов или не достаточно изолятов. Это соглашение по номенклатуре вируса было отражено в создании нескольких баз данных последовательностей ВГС, которые показывали, какие генотипы и подтипы вируса подтверждены, а какие только временно обозначены (Los Alamos HCV Sequence Database, 3 eu HCVdb, 4 Hepatitis Virus Database:

<http://s2as02.genes.nig.ac.jp/>). Одновременно было предложено унифицировать нумерацию ВГС с начальной ссылкой на генотип 1а изолята H77 (AF009606) [3]. В настоящее время в международной базе данных GenBank доступны более 225 000 последовательностей ВГС и около 30 000 добавляются каждый год. Этот объем информации по сиквенсам, разнообразие известных вариантов ВГС весьма важны для исследователей, чтобы точно определять подтип, референс-геномы и проводить выравнивание новых последовательностей генома ВГС.

Согласно консенсусным критериям 2005 г., для подтверждения подтипа (обозначается буквой за цифрой генотипа) необходима полная или почти полная последовательность кодирующего региона. Отличие одного сиквенса от другого по участкам генов core/E1 и NS5B должно составлять по крайней мере 15%. Кроме того, должно существовать еще 2 других изолята данного генотипа, не связанных между собой эпидемиологически. Использование 15% порога отличий в нуклеотидной последовательности кодирующего региона обосновывается анализом большого количества потенциальных подтипов, которые были секвенированы (рис. 1). Такой подход выявил большие и последовательные пробелы в распределении парных дистанций между подтипами и внутри них в каждом генотипе: генотип 1 — 12,9—17,0%, генотип 2 — 13,1—17,6%, генотип 3 — 12,5—19,6%, генотип 4 — 12,7—15,3% (за исключением р-дистанции 14—14,2% между последовательностями изолята JX227963 и двух подтипов 4g) и генотип 6 — 9,9—14,9% (за исключением р-дистанции 13,1—13,7% между последовательностями изолята EU246931 и трех подтипов 6e). Таким образом, для всех генотипов, за некоторым исключением, можно сделать четкое разделение между изолятами, которые отличаются менее чем на 13% при сравнении последовательностей их полных кодирующих областей (один подтип) и теми, которые отличаются более чем на 15% (разные генотипы или подтипы). Этот анализ включает последовательности и отличающиеся от любого из подтвержденных подтипов ВГС варианты вируса. Не представленные тремя или более независимыми изолятами варианты вируса остаются неклассифицированными подтипами.

При создании новой классификации ВГС учитывались различия между генотипами и подти-

пами вируса. В частности, для генотипов 3 и 6, безусловно, имеется несколько иерархий таксономических отношений. Например, подтипы 6k и 6l формируют отдельные клады вместе с несколькими еще необозначенными изолятами ВГС 6-го генотипа [1]. Клады высокого уровня включают последовательности 6k и 6l и подтипы 6m и 6n, в то время как другая группа состоит из этих подтипов и подтипов 6i и 6j (рис. 1). Данные филогенетические иерархии отражены в прерывистом распределении р-дистанций между последовательностями, кодирующими полный регион, который включает три почти сливающихся распределения р-дистанций (примерно 15—20%, 20—25% и 25—30%). Три распределе-

ния р-дистанций внутри подтипа наблюдаются также для 3-го генотипа (20—25%, 25—27% и 27—30%), два распределения — для 2-го генотипа (18—22,5%, 23—26,5%), равномерное распределение — для 1-го (17,7—25,4%) и 4-го (15,3—23,1%) генотипов [5]. Вместе с тем внутренние деления, выявленные по множеству определенных р-дистанций внутри 2-го, 3-го и 6-го генотипов, как было показано, не соответствуют географическим или эпидемиологическим различиям. Группировка высокого уровня подтипов 3b, 3g, и 3i не отражает общее географическое происхождение и отличается от изолятов подтипов 3h и 3k по месту происхождения [6]. Также нет географической взаимосвязи с группировкой под-

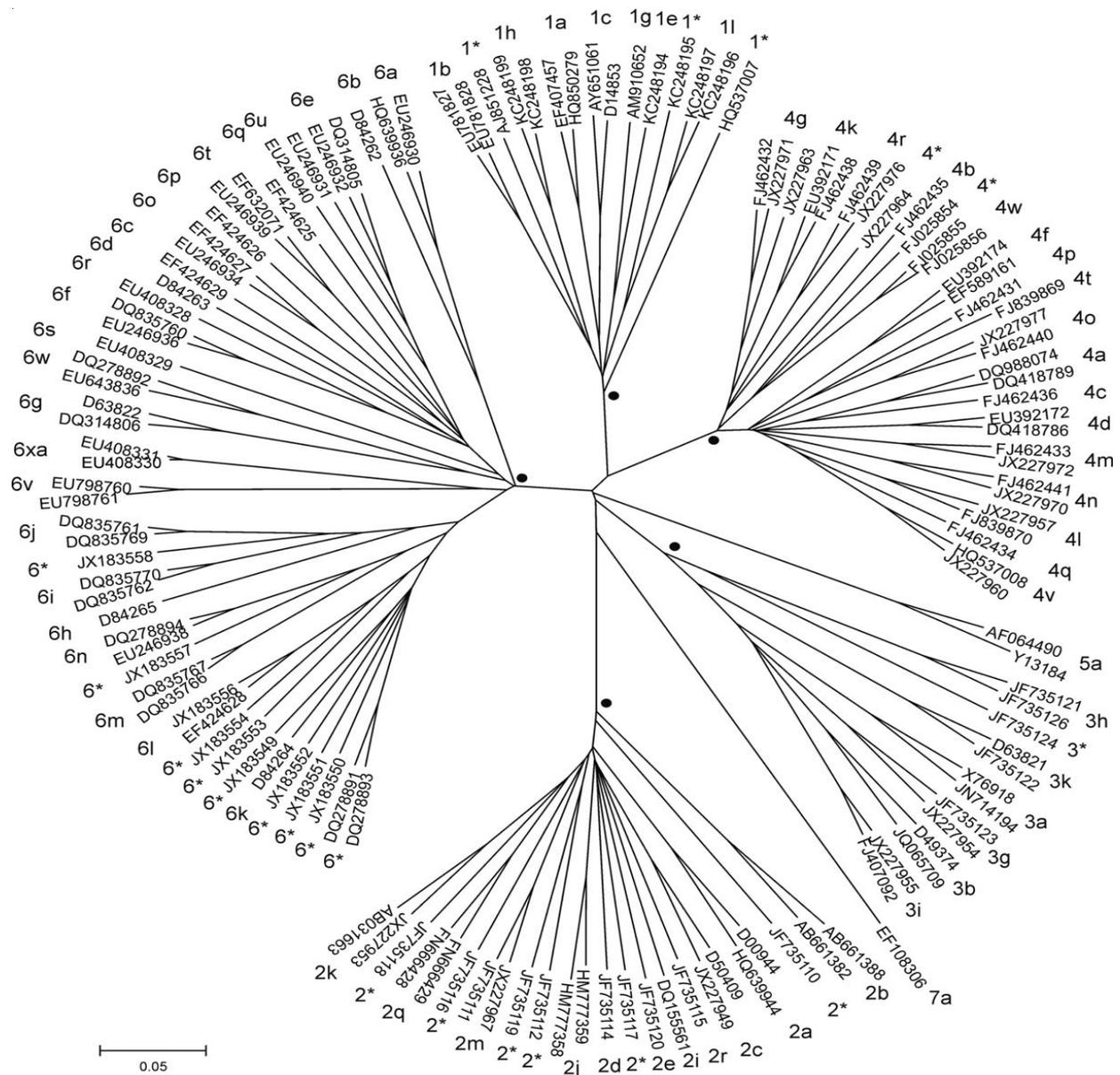


Рис. 1. Филогенетическое дерево из 129 последовательностей полных кодирующих участков [4]

типов 6k, 6l и различными еще необозначенными изолятами; для подтипов 6m, 6n и необозначенными изолятами; 6h, 6i, 6j и необозначенными изолятами; 6a и 6b; 6f и 6g; или 6r и 6e [7]. Аналогично, не известны ни вирусологические, ни клинические причины признать эти группы.

В настоящее время выделяют 7 генотипов ВГС, которые включают 67 подтвержденных подтипов, 20 подтипов, которые еще анализируются и 21 не обозначенный подтип, требующий дополнительных подтверждающих исследований [4]. Так, например, необходимы дополнительные исследования для выделения подтипа 6u. В международной базе данных GenBank имеется более 20 последовательностей, обозначенных как «подтип k» и «подтип l», располагающихся при филогенетическом анализе последовательностей ДНК между подтипами 6m и 6n, 6j и 6i соответственно [4].

Предлагаемые обновления и изменения к правилам обозначения генотипа/подтипа. По определению, название подтипа будет ограничено максимум цифрой 26, если он будет обозначаться одной буквой (например, 2a-2z). В этой связи предлагается обозначать подтипы до буквы «w» и последующие новые подтипы метить расширенной формой букв xa, xb,xz и далее ja...jz, za, ...zz и т. д., что может дать 101 подтип в каждом генотипе. Это позволит избежать потенциально двусмысленных значений, например, таких как «субтип 6x», который можно интерпретировать как «генотип 6 неизвестного подтипа, или обозначение «подтип 3aa», который можно принять за родственный подтипу 3a.

Предварительные генотипы. Согласно единому протоколу классификации ВГС [2], новые генотипы могли быть условно выделены на основании одного сиквенса полного кодирующего региона, но при этом требовались частичные или полные сиквенсы кодирующих регионов дополнительных изолятов для подтверждения обозначения этих генотипов. С тех пор был определен только один генотип (7a), представленный одним изолятом (QC69, EF108306). Таким образом, в отличие от обозначения подтипа количество генотипов кажется относительно ограниченным и требования к сиквенсам множества изолятов необходимо пересмотреть. Требуется только один полный сиквенс кодирующего региона, чтобы подтвердить новое обозначение генотипа, поэтому новый изолят QC69 был подтвержден и обозначен как генотип 7a.

Предварительные подтипы. Согласно указанному протоколу, предварительные подтипы могут быть обозначены на основе сравнения последовательностей по участкам core/E1 и NS5B по крайней мере трех независимых изолятов, но дополнительно требуются сиквенсы полной кодирующей области для окончательного подтверждения нового подтипа ВГС. Из 58 подтипов, предварительно обозначенных в статьях в 2005 г., 38 в настоящее время подтверждены и получили соответствующие обозначения. Тем не менее значительно проще получить сиквенс полного кодирующего региона, и на регистрацию было подано незначительное количество необозначенных, временных подтипов. Вместо этого некоторые авторы последовательно метили необычные изоляты знаком «?», «необозначенная группа l» или «подтип 1 (l)» [8—10]. В этой связи было предложено не обозначать предварительные подтипы, если для них не имеется полного сиквенса генома, а 20 оставшихся временно обозначенных подтипов будут поддерживаться в международной базе данных GenBank, поскольку они уже были описаны. В будущем обозначение подтипов будет осуществляться только тогда, когда будут представлены данные секвенирования трех или более изолятов, включая наличие по крайней мере одного полного или почти полного сиквенса кодирующего региона. Если же будет представлен сиквенс кодирующего региона, но менее чем трех изолятов, этот подтип обозначен не будет.

Обозначение рекомбинантных форм ВГС. В согласованном протоколе 2005 г. не был рассмотрен вопрос об обозначении рекомбинантных форм ВГС, поскольку их значение было неизвестно. В настоящее время описано девять различных рекомбинантных форм вируса (таблица), из которых только одна (2k/1b) представлена несколькими изолятами [11]. В этом контексте, кажется, нет необходимости пересматривать номенклатуру в целом, используется обозначение «RF» (recombinant form) и далее следует обозначение подтипов, разделенных косой чертой «/» в порядке, в котором они представлены в полной последовательности генома. Предполагается обозначать рекомбинантные формы, имеющие ту же генотипическую структуру, но с разными точками вставок или с разными участками рекомбинаций, дополнительным числовым индексом с пробелом (например, RF2b/1b_1).

Рекомбинантные формы ВГС

№ п/п	RF	Точка перехода одного генотипа в другой	Адрес в GenBank	Количество изолятов
1	2k/1b	3186	AY587845	33
2	2i/6p	3405-3464	DQ155560	1
3	2b/1b_1	3456	DQ364460	1
4	2/5	3366-3389	AM408911	1
5	2b/6w	3429	EU643835	1
6	2b/1b_2	3432	AB622121	1
7	2b/1a	3429-3440	JF779679	1
8	2b/1b_3	3286-3293	AB677530	1
9	2b/1b_4	3286-3293	AB677527	1

Предложения по обозначению новых генотипов/подтипов. Исследовательская группа по изучению флавивирусов Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee for Taxonomy of Viruses — ICTV) готова взять на себя координирующую роль в обозначении новых вариантов ВГС. Исследователям, описывающим новые варианты вируса гепатита С, которые потенциально могут быть новыми типами или подтипами, рекомендуется конфиденциально связаться с Д. Смитом (D.B.Smith@ed.ac.uk) или с любым членом исследовательской группы (перечислены на сайте <http://ictvonline.org/subcommittee.asp?committee525> и se55) перед публикацией данных и обсудить название изолята, чтобы избежать конфликта в названии и соответствующим образом обозначить новый вариант вируса.

Перспективы внесения изменений в номенклатуру ВГС. Несмотря на увеличение количества и разнообразия последовательностей генома ВГС, система классификации вариантов в генотипы и подтипы оказалась на удивление надежной. Семь генотипов были подтверждены bootstrap-анализом (см. рис. 1), и разделение генотипов на подтипы, которые отличаются сиквенсом региона полных кодирующих последовательностей более чем на 15%, отражает естественный перерыв в распределении r-дистанций между последовательностями.

Приветствуются любые замечания или предложения по предлагаемому руководящему принципу классификации. Вопросы остаются по отношению к эндемичной области 5-го генотипа, представленного одним подтипом, изолированным в Европе, Бразилии, Северной Африке и Южной Африке, и 7-го генотипа, выделенного у эмигранта из Конго. Можно ожидать открытия других подобных вирусов, относящихся к роду *Hepacivirus*.

Географическое распространение генотипов ВГС. В настоящее время выделяют 7 геноти-

пов ВГС, которые включают 67 подтвержденных подтипов, 20 подтипов, которые в настоящее время еще анализируются и 21 не обозначенный подтип, требующий дополнительных подтверждающих исследований [4]. Распространенность генотипов ВГС варьирует в разных странах. Так, 1-й генотип является доминирующим во всем мире, по оценкам специалистов ВОЗ, на данный генотип приходится 83,4 (46,2%) млн случаев ВГС-инфекции во всем мире. Более одной трети всех носителей 1-го генотипа вируса проживают в Восточной Азии. Генотип 3 ВГС занимает 2-е место по распространенности, на этот генотип приходится 54,3 млн, или 30,1% случаев в мире. Примерно три четверти всех случаев ВГС-инфекции, связанной с 3-м генотипом, сконцентрированы на юге Азии. Генотипы 2, 4, 6 ответственны за большинство остальных случаев гепатита С во всем мире и по оценочным данным на них приходится соответственно 16,5 (9,1%) млн, 15,0 (8,3%) млн и 9,8 (5,4%) млн инфицированных. Генотипы 2 и 6 больше всего распространены в Восточной Азии, в то время как в Северной Африке и на Ближнем Востоке чаще всего определяется 4-й генотип ВГС. На 5-й генотип приходится примерно 1,4 млн случаев — менее 1% от всех случаев ВГС в мире, и большинство таких случаев определяется в южной и восточной частях Суб-сахарной Африки.

Генотип 1 ВГС был определен как доминирующий в 85 из 177 стран, имеющих сведения по генотипированию ВГС [13]. При этом на подтипы 1a (31%) и 1b (68%) приходится 99% от всех случаев, связанных с 1-м генотипом. Генотип 2 доминирует в Западной Африке, 3-й генотип в Южной Азии и Скандинавии, генотип 4 — в Центральной и Северной Африке, генотип 5 — в Южной Африке и генотип 6 — в Юго-Восточной Азии. В Республике Беларусь на 1-й генотип приходится более 60% всех случаев ВГС-инфекции [13]. Знания о доминирующих генотипах вируса необходимы для разработок вакцины против ВГС,

а также для создания новых противовирусных препаратов, назначения адекватных схем лечения, кроме того, генотипирование, а точнее методы молекулярной эпидемиологии, использующие секвенирование и филогенетический анализ, в настоящее время широко применяются при эпидемиологических расследованиях вспышек, например, среди наркопотребителей, а также доноров и реципиентов крови.

Изучение географического распространения и разнообразия генотипов ВГС может обеспечить разгадку его исторического происхождения. Присутствие многочисленных подтипов каждого из генотипов ВГС в отдельных регионах мира, таких как Африка и Юго-Восточная Азия, может указывать на то, что ВГС-инфекция была эндемичной в течение долгого времени. Соответственно, ограниченное разнообразие подтипов вируса, характерное для США и Европы, может быть связано с недавним проникновением ВГС в данные географические районы с территориями с эндемичной инфекцией.

Понятие и характеристика «квазивидов» ВГС. Способность ВГС мутировать с очень высокой частотой при репликации *in vivo* приводит к накоплению в геноме вируса мутаций и формированию внутри организма хозяина генетических вариантов вируса, или «квазивидов» [14]. Анализ геномов вирусных частиц гепатита С, выделенных от одного пациента, показал, что несовпадение нуклеотидов по отдельным позициям вирусного генома наблюдается на протяжении всей молекулы РНК, за исключением высоко консервативного участка 5'UTR. Вариации в нуклеотидной последовательности полного генома «квазивидов» составляют в среднем 0,9%. В то же время по отдельным участкам, таким как области, кодирующие белки оболочки вируса, степень различий может достигать 1,6%.

Наиболее характерным участком в геноме ВГС, отражающим природу «квазивидов», является гипервариабельная область 1 (hyper variable region 1 — HVR1). Она локализуется у N-терминальной аминокислоты белка E2 и представляет собой последовательность из 27 аминокислот [14]. Большое количество исследований структуры данного участка генома было проведено на вирусе, выделенном от пациентов с гепатитом С, а также от ВГС-инфицированных шимпанзе [14]. Суммируя результаты многочисленных исследований, можно выделить характерные особенности HVR1:

1) HVR1 локализуется на поверхности оболочечного белка E2 и содержит B-клеточные эпитопы;

2) HVR1 обнаруживает максимальную степень дивергенции в последовательности аминокислот (80%), хотя по отдельным позициям остается относительно консервативным. Это указывает на то, что общая вторичная структура HVR1 необходима для жизнедеятельности вируса;

3) сложность структуры HVR1 не коррелирует с тяжестью заболевания, ВГС-генотипом или вирусной нагрузкой;

4) HVR1 содержит большое количество аминокислотных остатков серина и треонина (в среднем 27%);

5) цистеиновые аминокислотные остатки и N-гликозилированные позиции редки в структуре HVR1.

Значительная гетерогенность области HVR1 позволяет использовать ее в качестве молекулярного маркера при определении вариантов ВГС [14]. Участок HVR1 описан для всех генотипов ВГС. В отличие от него гипервариабельный участок 2 (hyper variable region 2 — HVR2) характерен только для генотипа 1b ВГС [15]. HVR2 состоит из 7 аминокислот и локализуется в 91—97-й позиции белка E2 оболочки вируса и не содержит B-клеточные эпитопы. В пределах HVR2 отмечается максимальная степень различия аминокислотной последовательности — 100%.

Сравнение полных сиквенсов геномов от разных изолятов ВГС показало, что синонимичные нуклеотидные замены в кодирующих областях как со стороны 5', так и со стороны 3' конца молекулы РНК, вероятнее всего, подавляются ее вторичной структурой, формирующейся в районе core и NS5B генов. Несинонимичные замены нуклеотидов достаточно редки за исключением HVR [14].

Частота мутаций в геноме ВГС. С момента установления факта значительной степени дивергенции генома ВГС было сделано предположение о способности вируса мутировать с достаточно высокой скоростью. В 1991 г. N. Ogata и соавт. при сравнении геномов вируса гепатита С, выделенных из плазмы пациентов за период с 1977 по 1990 г., установили, что приблизительная частота мутаций ВГС-Н (генотип 1a) составляет $1,92 \cdot 10^{-3}$ нуклеотидных замен на позицию в год [15]. Годом позже Н. Okamoto и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования двух полных геномов ВГС, полученных от

шимпанзе. Более ранний образец плазмы был отобран на стадии острого гепатита, последовавшей после экспериментального инфицирования животного, повторный забор плазмы производился через 8,2 года в фазе хронического гепатита. Приблизительная частота мутаций генома ВГС составила $1,44 \cdot 10^{-3}$ нуклеотидных замен на позицию в год [16]. Кроме того, было показано, что данная цифра варьирует в зависимости от участка генома и в области, кодирующей белки оболочки вириона, на несколько порядков выше по сравнению с другими областями. Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что генетическое разнообразие ВГС является результатом накопления мутаций [17, 18]. Однако достаточно сложно определить действительную частоту мутаций в геноме ВГС вследствие того, что вирус присутствует в организме в форме многочисленных «квазивидов», а также из-за этической стороны вопроса: проведение экспериментов по изучению репликации ВГС на человеке. Биологической моделью в данном случае часто служат человекообразные обезьяны. В 1999 г. М. Е. Major и соавт. опубликовали данные по инфицированию двух шимпанзе, используя для этого РНК-транскрипт, полученный на основе полноразмерной клонированной кДНК ВГС. В результате анализа сиквенсов полного генома вируса, проведенного через 60 нед после инфицирования животных, частота мутаций была оценена как $1,48—1,57 \cdot 10^{-3}$ замен нуклеотидных оснований на позицию в год [19]. Однако последующие исследования образцов плазмы крови человека, отобранных в стадии острого гепатита, и образцов плазмы крови от 6 последовательно инфицированных шимпанзе показали, что частота мутаций ВГС значительно ниже в организме обезьян.

Из генетического анализа участков E1/E2 генома ВГС, выделенного из плазмы пациента в стадии прогрессии инфекции, было установлено, что HVR1 является основным местом возникновения мутаций. Это согласуется с тем, что степень генетической дивергенции для разных генотипов вируса в данной области генома самая высокая. Несмотря на то что механизм возникновения столь частых мутаций в HVR1 до сих пор остается неясным, все же удалось открыть ряд закономерностей, связанных с данным процессом [20]:

1) многочисленные «квазивиды» по HVR1 постоянно меняются в организме пациентов не

только с острой, но и с хронической формой инфекции, а также у асимптомных носителей;

2) частота мутаций HVR1 прямо пропорционально связана с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови;

3) появление HVR1-«квазивидов» зависит от интенсивности иммунного ответа организма хозяина. Частота мутаций снижается при иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояниях;

4) в некоторых случаях на возникновение HVR1-«квазивидов» значительное влияние оказывает терапия интерфероном.

Лечение ВГС-инфекции

Основной задачей лечения вирусного гепатита С является получение стойкого вирусологического ответа, в классическом варианте это отсутствие определяемого уровня РНК ВГС в плазме пациента в течение 24 нед после окончания терапии. ВГС не интегрируется в геном клетки-хозяина, а реплицируется в цитоплазме. Следовательно, существует потенциальная возможность элиминировать вирус из организма с помощью адекватной супрессивной терапии. До недавнего времени в качестве лечебных средств применяли интерферон- $\alpha 2a/b$ пегилированный или простой один либо в комбинации с рибавирином. Интерфероны продуцируются в организме человека в ответ на какие-либо патогены и обладают широким спектром активности, включая антивирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие. На основании рецепторов, определяемых у интерферонов, их делят на 3 основных типа: 1-й тип (α - и β -интерфероны), 2-й тип (γ -интерферон) и 3-й тип (λ -интерферон). Хотя α -интерферон, возможно, и оказывает непосредственное влияние на репликацию ВГС, точный механизм действия обоих препаратов до конца не ясен. Вероятно, антивирусный эффект комбинированной терапии (интерферон+рибавирин) заключается в подавлении репликации вируса в гепатоцитах, элиминации ВГС-инфицированных гепатоцитов в результате иммунологических реакций и предотвращения инфицирования новых клеток. Рибавирин является аналогом гуанозина, принимается перорально и обладает антивирусным эффектом в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Механизм его действия на ВГС до настоящего времени остается неизвестным. Лечение ВГС-инфекции рекомендуется в первую очередь пациентам с хрониче-

ческим гепатитом С, поскольку именно они имеют наибольший риск развития цирроза печени, а также пациентам в острой фазе инфекции [21—26]. Основным показателем успешной терапии является вирусная нагрузка, то есть количество копий РНК ВГС в 1 мл до лечения и после проведенного курса терапии.

Поскольку некоторые генотипы ВГС проявляют устойчивость к интерферону, определение генотипа вируса важно с точки зрения выбора схемы лечения и прогнозирования эффекта антивирусной терапии [25—28]. Показано, что к концу 6-го месяца лечения интерфероном положительный ответ наблюдается у 60—70% пациентов со 2-м типом, и только у 10—15% с 1-м [25, 26]. Эти же различия отмечались и при изучении стойкого ответа на проведенную терапию интерфероном. Предполагалось, что введение более эффективных комбинированных схем лечения позволит снизить зависимость результата лечения от генотипа вируса [27]. Однако данные по изучению ответа на лечение интерфероном и рибавирином как в группе пациентов, прежде получавших интерферон, так и у лиц с хроническим гепатитом С, не проходивших лечение интерфероном, не подтвердили выдвинутое предположение [27, 28]. Для пациентов с 1-м генотипом требовалось 48 нед лечения для достижения результата, сопоставимого с таковым у пациентов, инфицированных другими генотипами и получавших лечение в течение 24 нед [26—29]. Более стойкий ответ на проведенную комбинированную терапию (интерферон+рибавирин) также наблюдался у пациентов, которые не были инфицированы 1-м генотипом.

Согласно другим исследованиям, положительный ответ на терапию интерфероном и рибавирином наблюдается примерно у 88% пациентов, инфицированных генотипом 2 или 3, и только у 48% лиц с генотипами 1, 4, 5 или 6 [29].

Введение в схемы лечения пегилированного интерферона позволило значительно улучшить ситуацию и получать стойкий вирусологический ответ через 24 нед у пациентов, инфицированных ВГС 1-го и 4-го генотипов [30, 31]. Необходимо отметить, что даже при использовании в схемах лечения пегилированного интерферона с рибавирином генотипы ВГС оказывали существенное влияние на лечение. У пациентов с 1-м и 4-м генотипами стойкий вирусологический ответ получали в 41,5% и 55,7% случаев соответственно [32]. У лиц с 5-м, 3-м, 6-м

и 2-м генотипами стойкий вирусологический ответ наблюдался в 64,5%, 72,6%, 77,7% и 88,8% случаев соответственно [32].

Не только генотип ВГС влияет на стойкий вирусологический ответ, но и наличие других факторов может предсказать успех или неуспех лечения. Проведенные в разных лабораториях мира исследования позволили определить единственный нуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphisms — SNPs), ассоциированный с λ -интерфероном 3 (IFNL3), который ранее обозначали как интерлейкин 28В (IL28В) интерферон 3-го типа, продукция которого повышалась под действием вируса и α -интерферона [33, 34]. Этот полиморфизм с высоким уровнем вероятности ассоциирован со стойким вирусологическим ответом при лечении пегилированным интерфероном и рибавирином у пациентов с 1-м генотипом ВГС. Недавно открыт еще один полиморфизм (ss469415590, G), смежный IFNL3, позволяющий предсказать синтез λ -интерферона 4, продукция которого ассоциирована со снижением спонтанного разрешения ВГС-инфекции и ответа на комбинированную терапию (интерферон+рибавирин) [35]. Влияние этого полиморфизма на эффективность лечения препаратами прямого действия противоречивы. Одни исследования свидетельствуют о влиянии полиморфизма на терапию комбинацией интерферон+рибавирин+телапревир, другие же не подтверждают и не отмечают какого-либо влияния на терапию ингибиторами протеазы.

Введение в лечебные схемы препаратов прямого действия, которые в отличие от интерферона и рибавирина обладают специфическим действием на неструктурные белки ВГС, позволило значительно улучшить результаты лечения пациентов с ВГС. Перечень препаратов и мишени, против которых они направлены, представлены на рис. 2.

Мишенями препаратов прямого действия являются: вирусная протеаза NS3/4A, белок NS5A и РНК-зависимая РНК-полимераза NS5B.

Первыми лицензированными препаратами прямого действия были телапревир (telaprevir) и боцепревир (bosceprevir), их действие направлено против вирусной протеазы NS3/4A. Лицензирован и рекомендован для применения симепревир (simeprevir) и некоторые другие средства, а ряд новых препаратов проходят II или III стадию испытаний (см. рис. 2). Ингибиторы протеазы применялись в основном против ВГС

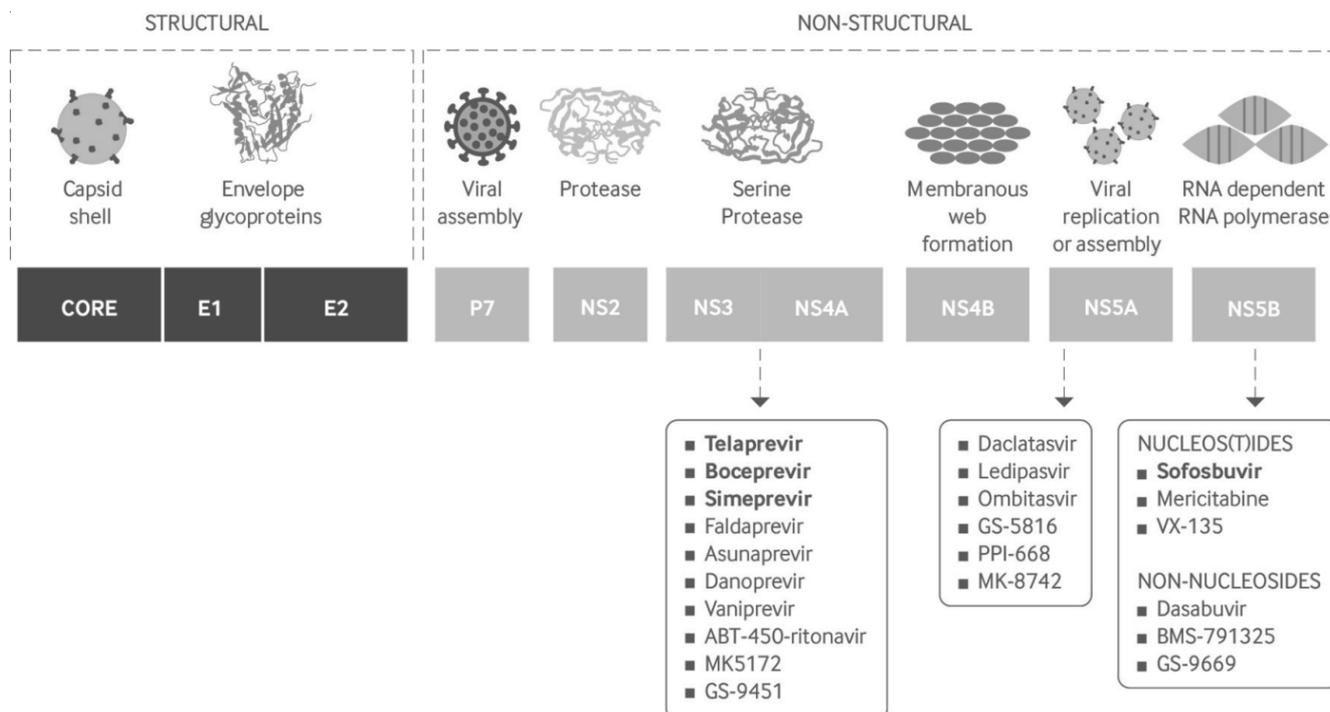


Рис. 2. Геном ВГС, белки и ингибиторы [36]

1-го генотипа и позволяли повысить стойкий вирусологический ответ с 45% при стандартной схеме (пегилированный α -интерферон+рибавирин) до 80—90% при использовании ингибиторов протеазы. Несмотря на значительные успехи при использовании ингибиторов протеазы, показано, что со временем у вируса вырабатываются мутации резистентности к препаратам данного класса. Известные мутации представлены в позициях 36, 54, 155, 156, 168 и 170 вирусного генома [36].

Белок NS5A необходим для репликации и сборки вируса. Ингибиторы этого белка используются в пикомолярных концентрациях и при их применении имеются различия в ответе между генотипами 1b и 1a ВГС. Даклатасвир (daclatasvir), ледипасвир (ledipasvir), ABT-267, GS-5816 и МК-4782 являются ингибиторами и проходят II—III фазы клинических испытаний и должны быть лицензированы в 2015 г. [36]. Как показали первые результаты испытаний, препараты практически не вызывают побочных эффектов и не имеют перекрестных реакций с другими препаратами. Вместе с тем описаны мутации резистентности к данным препаратам в положении M28T, L31M/V и Y93C/N в геноме ВГС.

РНК-зависимая РНК-полимераза (NS5B) ответственна за синтез РНК ВГС и является хорошей мишенью для антивирусных препаратов.

В качестве ингибиторов используются препараты двух классов: нуклеот(з)идной природы и ненуклеозидные ингибиторы. Первые связываются с активным центром фермента и вызывают обрыв цепи РНК, а вторые вызывают конформационные изменения, приводящие к ингибированию активности РНК-полимеразы. Софосбувир (sofosbuvir) является первым лицензированным препаратом из класса нуклеот(з)идных ингибиторов, который стали применять для лечения пациентов с вирусным гепатитом С. В отличие от подобного класса препаратов, использующихся при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, при гепатите С не отмечалась митохондриальная токсичность. Как показали клинические испытания, препараты обладали выраженной антивирусной активностью в отношении всех генотипов ВГС. При этом была описана только одна мутация в участке гена NS5 BS282T, ведущая к устойчивости вируса к препаратам, да и та в экспериментах *in vitro*.

Подходы к разработке вакцины против ВГС. Широкое распространение ВГС в мире, высокий уровень хронизации, сложности с терапией, высокая стоимость лечения побуждают ученых во всем мире заниматься разработкой эффективной вакцины против ВГС. Однако ряд серьезных обстоятельств не позволяют разработать профилактическую или терапевтическую

ческую вакцину против ВГС. К таким обстоятельствам можно отнести следующие:

1) большое генетическое разнообразие-гетерогенность изолятов внутри и вне отдельных географических регионов (7 генотипов и более 100 подтипов вируса);

2) наличие и эволюцию квазивидов ВГС в организме пациентов с ВГС-инфекцией (в частности HVR1 в гене E2);

3) отсутствие сведений о защитных иммунологических ответах при ВГС-инфекции;

4) отсутствие эффективной возможности накопления вируса *in vitro* в культуре чувствительных клеток [37].

Таким образом, в настоящее время разработана и успешно применяется классификация вируса гепатита С, позволившая определить 7 основных генотипов вируса. Генотипы вируса гепатита С имеют четкую географическую градацию, связанную с его длительной эволюцией. Определение генотипов вируса гепатита С имеет критическое значение при назначении противовирусной терапии. Введение в лечебные схемы препаратов прямого действия позволит существенно изменить ситуацию с лечением пациентов с ВГС-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choo Q. L., Kuo G., Weiner A. J., et al. // *Science*.— 1989.— Vol. 244.— P. 359—362.
2. Simmonds P., Bukh J., Combet C., et al. // *Hepatology*.— 2005.— Vol. 43.— P. 962—973.
3. Kuiken C., Combet C., Bukh J., et al. // *Hepatology*.— 2006.— Vol. 44.— P. 1355—1361.
4. Smith D. B., Bukh J., Kuiken C., et al. // *Hepatology*.— 2014.— Vol. 59.— P. 318—327;
5. Wang H., Yuan Z., Barnes E., et al. // *J. Gen. Virol.*— 2013.— Vol. 94.— P. 76—80;
6. Lu L., Li C., Yuan J., et al. // *Ibid.*— P. 543—538.
7. Pybus O. G., Barnes E., Taggart R., et al. // *J. Virol.*— 2009.— Vol. 83.— P. 1071—1082.
8. Li C., Njouom R., Pepin J., et al. // *J. Gen. Virol.*— 2013.— Vol. 94.— P. 1780—1790.
9. Dunford L., Carr M. J., Dean J., et al. // *PLoS One*.— 2012.— Vol. 7.— P. e41266.
10. Hubschen J. M., Jutavijittum P., Thammavong T., et al. // *Clin. Micro Inf.*— 2011.— Vol. 17.— P. E30—E34.
11. Gonzalez-Candelas F., Lopez-Labrador F. X., Bracho M. A. // *Viruses*.— 2011.— Vol. 3.— P. 2006—2024.
12. Messina J. P., Humphreys I., Flaxman A., et al. // *Hepatology*.— 2015.— Vol. 61.— P. 77—87.
13. Gasich E., Eremin V., Sasinovich S., Domnich M. // *The epidemiology of the HIV-1, HCV and HBV in the Baltic region, Karolinska Institutet: Abst.*— Stockholm, 2015.— P. 10.
14. Argentini C., Genovese D., Dettori S., Rapicetta M. // *Future Microbiol.*— 2009.— Vol. 4.— P. 359—373.
15. Ogata N., Alter H. J., Miller R. H., Purcell R. H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1991.— Vol. 15.— P. 3392—3396.

16. Okamoto H., Kurai K., Okada S., et al. // *Virology*.— 1992.— Vol. 188.— P. 331—341.

17. Ullah S., Shah M. A., Riaz N. // *Ind. J. Virol.*— 2012.— Vol. 23.— P. 253—260.

18. Wu S., Kanda T., Nakamoto S., et al. // *World J. Gastroenterol.*— 2013.— Vol. 21.— P. 8940—8948.

19. Major M. E., Mihalik K., Fernandez J., et al. // *J. Virol.*— 1999.— Vol. 73.— P. 3317—3325.

20. Wahid A., Dubuisson J. // *J. Viral Hepat.*— 2013.— Vol. 20.— P. 369—376.

21. Braconier J. H., Paulsen O., Engman K., Widell A. // *Scand. J. Infect. Dis.*— 1995.— Vol. 27.— P. 325—329.

22. Reichard O., Schvarcz R., Weiland O. // *Hepatology*.— 1997.— Vol. 26.— P. 108S—111S.

23. Sostegni R., Ghisetti V., Pittaluga F., et al. // *Hepatology*.— 1998.— Vol. 28.— P. 341—346.

24. Bell H., Hellum K., Harthug S., et al. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 34.— P. 194—198.

25. Glue P., Rouzier-Panis R., Raffanel C., et al. // *Hepatology*.— 2000.— Vol. 32.— P. 647—653.

26. Westin J., Lindh M., Nenonen N., et al. // *Scand. J. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 33.— P. 110—115.

27. Tsubota A., Akuta N., Suzuki F., et al. // *Intervirology*.— 2002.— Vol. 45.— P. 33—42.

28. Mangia A., Santoro R., Piattelli M., et al. // *J. Hepatol.*— 2002.— Vol. 37.— P. 109—116.

29. Colombo M., Rumi M. G., Ninno E. D. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*— 2003.— Vol. 10.— P. 168—171.

30. Sharafi H., Alavian S. M., Keshvari M. // *Hepat. Mon.*— 2015.— Vol. 15.— P. e24955.

31. Tsubota A., Fujise K., Namiki Y., Tada N. // *World J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 17.— P. 419—432.

32. El-Shamy A., Hotta H. // *World J. Gastroenterol.*— 2014.— Vol. 20.— P. 7555—7569.

33. Ge D., Fellay J., Thompson A. J., et al. // *Nature*.— 2009.— Vol. 461.— P. 399—401.

34. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., et al. // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1105—1109.

35. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., et al. // *Nat. Genet.*— 2013.— Vol. 45.— P. 164—171.

36. Feeney E. R., Chung R. T. // *BMJ*.— 2014.— Vol. 349.— P. 1—13 (g3308).

37. Gupta E., Bajpai M., Choudhary A. // *Asian J. Transfus. Sci.*— 2014.— Vol. 8.— P. 19—25.

Поступила 08.07.15.

CURRENT CLASSIFICATION AND HEPATITIS C VIRUS NOMENCLATURE. APPROACHES TO MANAGEMENT AND PREVENTION

V. F. Eremin

Current data on hepatitis C virus classification, genotypes, subtypes, and recombinant forms allocation, the virus genotypes geographic distribution as well as data about the genotypes influence on the treatment efficiency when different schemes and preparations are used are presented in the article.

Key words: hepatitis C virus, genotype, subtype, interferon, pegylated interferon, Ribavirin, drugs with direct action.

Адрес для корреспонденции:

Еремин Владимир Федорович.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 268-04-16.



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

МОДИФИЦИРОВАННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

Цель исследования. Оценить отдаленные результаты комплексного лечения пациентов с высокозлокачественными (Grade III—IV) глиомами головного мозга с применением модифицированной химиолучевой терапии и темозоломида в зависимости от морфологического строения опухоли и факторов прогноза, способных оказать влияние на результаты лечения.

Материал и методы. В ретроспективное клиническое исследование включено 308 пациентов, которым в результате проведенного в 2002—2013 гг. хирургического лечения был установлен морфологический диагноз высокозлокачественной глиальной опухоли головного мозга. В послеоперационном периоде 155 (50,3%) пациентам проведено лучевое, 153 (49,7%) — модифицированное химиолучевое лечение с использованием темозоломида. По прогностическим факторам, способным оказать влияние на результаты лечения, сравнимые группы статистически значимо не различались.

Результаты. Модифицированная химиолучевая терапия с использованием темозоломида по сравнению с лучевой терапией статистически значимо улучшало 5-летнюю общую выживаемость пациентов с анапластическими олигоастроцитомами и олигодендроглиомами (Grade III) с $36,4 \pm 14,5\%$ до $85,7 \pm 13,2\%$ ($P=0,035$), а также медиану и 5-летнюю общую выживаемость пациентов с анапластическими астроцитомами (Grade III) с 15 мес и $19,5 \pm 9,6\%$ до 37 мес и $35,7 \pm 13,0\%$ соответственно ($P=0,034$); при этом медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличилась с 7 до 24 мес ($P=0,001$). Медиана и 5-летняя общая выживаемость пациентов с глиобластомой (Grade IV) увеличилась с 12 мес и $8,3 \pm 2,5\%$ до 16 мес и $9,5 \pm 3,0\%$ соответственно ($P=0,009$), а медиана выживаемости без прогрессирования заболевания — с 8 до 10 мес ($P=0,036$).

Ключевые слова: высокозлокачественные (Grade III—IV) глиомы, модифицированная послеоперационная химиолучевая терапия, темозоломид.

Лечение опухолей головного мозга является одной из сложнейших задач онкологии. Хотя частота опухолей головного мозга составляет только 2% от всех случаев злокачественных

новообразований, они характеризуются существенной диспропорцией между заболеваемостью и смертностью. Пятилетняя выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга составляет 34%, а при наиболее часто встречающихся анапластических астроцитомах (Grade III) и глиобластоме (Grade IV) только 27% и 5% соответственно [1]. Вследствие того что первичные злокачественные опухоли головного мозга нередко развиваются в молодом возрасте, они ассоциируются с самым высоким показателем потери среднего числа человеко-лет жизни (average person years of life lost) среди взрослых пациентов. Так, в Австралии и Великобритании этот показатель составляет 12 лет при злокачественных опухолях головного мозга и 3 года при остальных формах рака [2].

Прогресс, достигнутый в лечении высокозлокачественных глиом головного мозга в последние 10 лет, связывают с внедрением в клиническую практику темозоломида — единственного лекарственного средства, эффективность которого в лечении пациентов с глиобластомой доказана в рандомизированных исследованиях. В частности, проведение послеоперационной химиолучевой терапии (60 Гр за 30 фракций ежедневно в сочетании с темозоломидом в дозе 75 мг/м^2 в течение всего курса лучевой терапии) с последующим назначением до 6 циклов темозоломида в дозе $150\text{—}200 \text{ мг/м}^2$ в течение 5 дней каждые 28 дней позволило увеличить 5-летнюю выживаемость при глиобластоме по сравнению с только послеоперационной лучевой терапией с 2% до 10% ($P<0,0001$) [3].

Однако, несмотря на заметное улучшение выживаемости, результаты лечения остаются неудовлетворительными, и подавляющее большинство пациентов погибают от прогрессирования опухоли. Кроме этого, вышеуказанная схема химиолучевого лечения нередко сопровождается существенным снижением уровня лимфоцитов (у 5—15% пациентов), тромбоцитов (у 10—20% пациентов), иммунодепрессией и нарушением функции гематоэнцефалического барьера, что приводит к клиническим и рентгенологическим признакам ухудшения без прогрессирования опухоли (эффект псевдопрогрессии) [4—6].

Все вышеперечисленное потребовало разработки новых схем химиолучевого лечения для этой категории пациентов, однако опубликованные к настоящему времени результаты исследований в этом направлении не показали преимуществ альтернативных схем химиолучевого лечения с использованием темозоломида по сравнению со стандартной [7, 8].

В Республике Беларусь разработана модифицированная схема химиолучевой терапии пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга с использованием темозоломида, которая утверждена в качестве стандартной в 2007 г. [9]. Результаты ее использования, опубликованные нами ранее и показавшие улучшение выживаемости пациентов, не учитывали соответствия исследованных групп по факторам прогноза, а также данных выживаемости без прогрессирования [10—12].

Целью исследования явилась оценка отдаленных результатов комплексного лечения пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга с применением модифицированной химиолучевой терапии с использованием темозоломида в зависимости от морфологического строения опухоли и факторов прогноза, способных оказать влияние на результаты лечения.

Материал и методы

В ретроспективное клиническое исследование включено 308 пациентов в возрасте от 16 до 78 лет и клиническим статусом по шкале Карновского $\geq 50\%$ (ECOG 0—2), которым в результате проведенного в 2002—2013 гг. хирургического лечения установлен морфологический диагноз высокозлокачественной (Grade III—IV) глиальной опухоли головного мозга. Среди них у 20 (6,5%) были диагностированы анапластическая олигодендроглиома и анапластическая олигоastroцитомы (Grade III), у 48 (15,6%) — анапластическая астроцитомы (Grade III) и у 240 (77,9%) — глиобластомы (Grade IV). В послеоперационном периоде в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова 155 (50,3%) пациентам проведено лучевое, 153 (49,7%) — модифицированное химиолучевое лечение с использованием темозоломида.

Дистанционная лучевая терапия у всех 308 пациентов проводилась с использованием классического режима фракционирования дозы (разовая очаговая доза 1,8—2 Гр, суммарная очаговая доза 54—60 Гр), диапазон суммарной

очаговой дозы определялся толерантностью критических органов и тканей головного мозга, главным образом хиазмы и зрительных нервов [13].

При проведении химиолучевой терапии темозоломид назначался в дозе 75 мг/м² внутрь ежедневно (5 дней в неделю) за 1 ч до проведения лучевой терапии в первые и последние 2 нед облучения (а не в течение всего курса лучевой терапии, как предусмотрено стандартной схемой). Через 3—4 нед после завершения химиолучевой терапии проводилось до 6 курсов химиотерапии темозоломидом в дозе 150—200 мг/м² внутрь в течение 5 дней, причем курсы повторялись каждые 28 дней. Суммарная доза темозоломида во время химиолучевого лечения в зависимости от веса пациента составила от 2000 до 3600 мг (среднее значение 2475±38,3 мг). Данные пациентов в зависимости от морфологического строения опухоли и факторов прогноза, способных оказать влияние на результаты лечения, представлены в табл. 1—3 [3, 14].

По прогностическим факторам, способным оказать влияние на результаты лечения, сравниваемые группы статистически значимо не различались.

Оценка результатов лечения в сравниваемых группах пациентов проведена по показателям медианы выживаемости, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Общая выживаемость рассчитывалась от даты операции до даты смерти либо даты последнего наблюдения, если на время оценки результатов не было получено данных о смерти пациента (жив либо выбыл из-под наблюдения). Выживаемость без прогрессирования рассчитывалась от даты операции до даты регистрации прогресса заболевания, даты последнего наблюдения (если прогрессирования заболевания не было, а пациент продолжал наблюдаться) либо даты смерти, если дату прогрессирования точно установить не удалось. Выживаемость пациентов оценивалась по данным канцер-регистра Республики Беларусь на 01.04.2015 и рассчитывалась методом Каплана — Майера с использованием log-rank теста (программа SPSS Statistics v. 19).

Результаты и обсуждение

Среди 308 пациентов на период исследования прогрессирование заболевания зарегистрировано у 276 (89,6%), из них умерли 258

Таблица 1

Данные пациентов с высокозлокачественными (Grade III) олигоастроцитомами и олигодендроглиомами головного мозга

Параметр		Группа		Статистическая значимость
		лучевая терапия (n=11)	химиолучевая терапия (n=9)	
Шкала Карновского, %	50—60	1 (9,1%)	0 (0%)	P=1,000
	>70	9 (81,8%)	9 (100%)	P=0,479
	Не определено	1 (9,1%)	0 (0%)	P=1,000
Возраст, лет	<50	7 (63,6%)	5 (55,6%)	P=1,000
	50—59	4 (36,4%)	3 (33,3%)	P=1,000
	>60	0 (0%)	1 (11,1%)	P=0,900
	Среднее значение	41,5±3,90	43,4±3,91	P=0,722
Результат операции	Полное (тотальное) удаление опухоли	3 (27,3%)	6 (66,7%)	P=0,175
	Неполное удаление опухоли	7 (63,6%)	3 (33,3%)	P=0,370
	Биопсия	1 (9,1%)	0 (0%)	P=1,000

Таблица 2

Данные пациентов с высокозлокачественными (Grade III) астроцитомами головного мозга

Параметр		Группа		Статистическая значимость
		лучевая терапия (n=24)	химиолучевая терапия (n=24)	
Шкала Карновского, %	>70	24 (100%)	23 (95,8%)	P=1,000
	Не определено	0 (0%)	1 (4,2%)	P=0,236
Возраст, лет	<50	12 (50,0%)	17 (70,8%)	P=0,238
	50—59	7 (29,2%)	4 (16,7%)	P=0,494
	>60	5 (20,8%)	3 (12,5%)	P=0,701
	Среднее значение	49,7±2,48	46,3±2,26	P=0,326
Результат операции	Полное (тотальное) удаление опухоли	11 (45,8%)	11 (45,8%)	P=1,000
	Неполное удаление опухоли	12 (50,0%)	13 (54,2%)	P=1,000
	Биопсия	1 (4,2%)	0 (0%)	P=1,000

Таблица 3

Данные пациентов с глиобластомами (Grade IV) головного мозга

Параметр		Группа		Статистическая значимость
		лучевая терапия (n=120)	химиолучевая терапия (n=120)	
Шкала Карновского, %	50—60	9 (7,5%)	4 (3,3%)	P=0,253
	>70	106 (88,3%)	111 (92,5%)	P=0,381
	Не определено	5 (4,2%)	5 (4,2%)	P=1,000
Возраст, лет	<50	42 (35,0%)	34 (28,3%)	P=0,331
	50—59	45 (37,5%)	60 (50,0%)	P=0,068
	>60	33 (27,5%)	26 (21,7%)	P=0,368
	Среднее значение	52,9±0,96	52,9±0,93	P=0,985
Результат операции	Полное (тотальное) удаление опухоли	63 (52,5%)	62 (51,7%)	P=1,000
	Неполное удаление опухоли	54 (45,0%)	56 (46,6%)	P=0,897
	Биопсия	1 (0,8%)	0 (0%)	P=1,000
	Не определено	2 (1,7%)	2 (1,7%)	P=1,000

(83,8%) и остаются под наблюдением 50 (16,2%) человек.

Анапластическая олигоастроцитома и олигодендроглиома (Grade III). Из 20 пациентов с анапластической олигодендроглиомой и олигоастроцитомой продолжают наблюдать-

ся 9 (45,0%) человек. В группе пациентов, получивших в послеоперационном периоде лучевую терапию, живы 3 (27,3%) из 11, модифицированную химиолучевую терапию — 8 (88,9%) из 9 человек. Для всех 20 пациентов медиана общей выживаемости составила 110 мес, ме-

диана выживаемости без прогрессирования болезни — 49 мес. Данные об общей выживаемости в зависимости от метода послеоперационного лечения представлены в табл. 4.

У 11 (55%) пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания. В группе пациентов, получивших в послеоперационном периоде лучевую терапию, прогрессирование было отмечено у 8 (72,7%) из 11 человек, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания и 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость без прогрессирования болезни составили 42 мес, $90,9 \pm 8,7\%$, $72,7 \pm 13,4\%$, $54,5 \pm 15,0\%$, $45,5 \pm 15,0\%$ и $27,3 \pm 15,4\%$ соответственно. В группе пациентов, получивших послеоперационную модифицированную химиолучевую терапию, прогрессирование заболевания отмечено только у 3 (33,3%) из 9 человек и медиана выживаемости без прогрессирования к периоду анализа данных еще не достигнута. Несмотря на то что в группе пациентов, получивших в послеоперационном периоде модифицированную химиолучевую терапию, 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость без прогрессирования болезни достигла 100%, $88,9 \pm 10,5\%$, $63,5 \pm 16,9\%$, $63,5 \pm 16,9\%$ и $63,5 \pm 16,9\%$ соответственно, различия между группами пациентов по выживаемости без прогрессирования болезни были статистически не значимы ($P=0,203$).

Следует отметить, что данные различных исследований о выживаемости пациентов с анапластическими олигодендроглиомами могут существенно отличаться вследствие редкой встречаемости этой формы опухоли и определенных трудностей в ее морфологической диагностике из-за наличия различных генетических подтипов. Поэтому медиана общей выживаемости пациентов может колебаться от 1 до 7 лет, а оптимальный режим химиотерапии в настоящее время остается неизвестным [15, 16].

Анапластическая астроцитома (Grade III). Из 48 пациентов с анапластической астроцитомой продолжают наблюдаться 17 (35,4%). В группе пациентов, получивших в послеоперационном периоде лучевую терапию, живы 6 (25,0%) из 24, модифицированную химиолучевую терапию — 11 (45,8%) из 24 человек. Для всех 48 пациентов медиана общей выживаемости составила 28 мес, данные об общей выживаемости в зависимости от метода послеоперационного лечения представлены в табл. 5.

У 38 (79,2%) из 48 пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания, медиана выживаемости без прогрессирования составила 10 мес.

В группе пациентов, получивших в послеоперационном периоде лучевую терапию, прогрессирование заболевания отмечено у 23 (95,8%) из 24 человек, медиана выживаемости без про-

Таблица 4

Общая выживаемость (%) пациентов с высокозлокачественными (Grade III) олигоастроцитомами и олигодендроглиомами головного мозга

Показатель	Лучевая терапия (n=11)	Химиолучевая терапия (n=9)	Статистическая значимость
Период наблюдения, лет			
1	100	100	P=0,035
2	$81,8 \pm 11,6$	100	
3	$63,6 \pm 14,5$	100	
4	$45,5 \pm 15,0$	$85,7 \pm 13,2$	
5	$36,4 \pm 14,5$	$85,7 \pm 13,2$	
Медиана выживаемости, мес	46	Не достигнута	

Таблица 5

Общая выживаемость (%) пациентов с высокозлокачественными (Grade III) астроцитомами головного мозга

Показатель	Лучевая терапия (n=24)	Химиолучевая терапия (n=24)	Статистическая значимость
Период наблюдения, лет			
1	$70,8 \pm 9,3$	$87,5 \pm 6,8$	P=0,034
2	$45,5 \pm 9,4$	$75,0 \pm 8,8$	
3	$19,5 \pm 9,6$	$52,9 \pm 10,4$	
4	$19,5 \pm 9,6$	$47,6 \pm 10,6$	
5	$19,5 \pm 9,6$	$35,7 \pm 13,0$	
Медиана выживаемости, мес	15	37	

грессирования заболевания и 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость без прогрессирования болезни составили 7 мес, $25,0 \pm 8,8\%$, $12,5 \pm 6,8\%$, $8,3 \pm 5,6\%$, $8,3 \pm 5,6\%$ и $8,3 \pm 5,6\%$ соответственно. В группе пациентов, получивших послеоперационную модифицированную химиолучевую терапию, прогрессирование заболевания отмечено у 15 (62,5%) из 24 человек. Медиана выживаемости без прогрессирования и 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость без прогрессирования болезни составили 24 мес, $66,7 \pm 9,6\%$, $53,8 \pm 10,2\%$, $40,4 \pm 10,2\%$, $30,3 \pm 11,6\%$ и $30,3 \pm 11,6\%$ соответственно, различия между группами были статистически значимыми ($P=0,001$).

Роль химиотерапии после хирургического вмешательства у пациентов с анапластической астроцитомой не так ясна, как при глиобластоме. Хотя рандомизированные исследования влияния темозоломида на выживаемость пациентов при этой форме опухоли не проводились, известно, что он не менее эффективен, но менее токсичен, чем химиотерапия по схеме PCV (прокарбазин, кармустин, винкристин) [17, 18].

Глиобластома (Grade IV). Из 240 пациентов с глиобластомой продолжается наблюдение за 24 (10,0%), причем в группе обследованных, получивших в послеоперационном периоде лучевую терапию, живы 8 (6,7%) из 120, модифицированную химиолучевую терапию — 16 (13,3%) из 120 человек. Для всех 240 пациентов медиана общей выживаемости составила 14 мес, данные об общей выживаемости в зависимости от метода послеоперационного лечения представлены в табл. 6.

У 227 (94,6%) из 240 пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания, медиана выживаемости без прогрессирования составила 9 мес.

В группе пациентов, получивших в послеоперационном периоде лучевую терапию, про-

грессирование заболевания отмечено у 115 (95,8%) из 120 человек, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания и 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость без прогрессирования болезни составили 8 мес, $29,2 \pm 4,1\%$, $7,5 \pm 2,4\%$, $5,8 \pm 2,1\%$, $5,0 \pm 2,0\%$ и $5,0 \pm 2,0\%$ соответственно. В группе пациентов, получивших послеоперационную модифицированную химиолучевую терапию, прогрессирование заболевания развилось у 112 (93,3%) из 120 человек. Медиана выживаемости без прогрессирования и 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость без прогрессирования болезни составили 10 мес, $39,0 \pm 4,5\%$, $14,0 \pm 3,2\%$, $6,7 \pm 2,4\%$, $4,4 \pm 2,0\%$ и $4,4 \pm 2,0\%$ соответственно, различия между группами статистически значимы ($P=0,036$).

Таким образом, использование модифицированной химиолучевой терапии с темозоломидом улучшает результаты комплексного лечения пациентов с высокозлокачественными (Grade III—IV) глиальными опухолями головного мозга независимо от их морфологического строения.

Выводы

1. Модифицированная химиолучевая терапия с использованием темозоломида по сравнению с лучевой терапией статистически значимо улучшает 5-летнюю общую выживаемость пациентов с анапластическими олигоастроцитомами и олигодендроглиомами (Grade III) с $36,4 \pm 14,5\%$ до $85,7 \pm 13,2\%$ ($P=0,035$).

2. Использование модифицированной химиолучевой терапии статистически значимо улучшает медиану и 5-летнюю общую выживаемость пациентов с анапластическими астроцитомами (Grade III) с 15 мес и $19,5 \pm 9,6\%$ до 37 мес и $35,7 \pm 13,0\%$ соответственно ($P=0,034$); при этом медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивается с 7 до 24 мес ($P=0,001$).

Таблица 6

Общая выживаемость (%) пациентов с глиобластомами (Grade IV) головного мозга

Показатель	Лучевая терапия (n=120)	Химиолучевая терапия (n=120)	Статистическая значимость
Период наблюдения, лет			
1	$53,3 \pm 4,6$	$74,1 \pm 4,0$	P=0,009
2	$19,2 \pm 3,6$	$29,4 \pm 4,2$	
3	$10,0 \pm 2,7$	$14,2 \pm 3,4$	
4	$9,2 \pm 2,6$	$12,2 \pm 3,2$	
5	$8,3 \pm 2,5$	$9,5 \pm 3,0$	
Медиана выживаемости, мес.	12	16	

3. Использование модифицированной химиолучевой терапии статистически значительно улучшает медиану и 5-летнюю общую выживаемость пациентов с глиобластомой (Grade IV) с 12 мес и $8,3\pm 2,5\%$ до 16 мес и $9,5\pm 3,0\%$ соответственно ($P=0,009$); при этом медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличивается с 8 до 10 мес ($P=0,036$).

ЛИТЕРАТУРА

- Ostrom Q. T., Gittleman H., Farah P., et al. // *Neuro Oncol.*— 2013.— Vol. 15 (Suppl. 2).— P. ii1—ii6.
- Burnet N. G., Jefferies S. J., Benson R. J., et al. // *Br. J. Cancer.*— 2005.— Vol. 92, № 2.— P. 241—245.
- Stupp R., Hegi M. E., Mason W. P., et al. // *Lancet Oncol.*— 2009.— Vol. 10, № 5.— P. 459—466.
- Gerber D. E., Grossman S. A., Zeltzman M., et al. // *Neuro Oncol.*— 2007.— Vol. 9, № 1.— P. 41—52.
- Grossman S. A., Ye X., Lesser G., et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2011.— Vol. 17, № 16.— P. 5473—5480.
- Holdhoff M., Grossman S. A. // *Oncologist.*— 2011.— Vol. 16, № 3.— P. 351—358.
- Gilbert M. R., Wang M., Aldape K. D., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2013.— Vol. 31, № 32.— P. 4085—4091.
- Armstrong T. S., Wefel J. S., Wang M., et al. // *Ibid.*— P. 4076—4084.
- Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / Ю. И. Аверкин [и др.]; под ред. И. В. Залуцкого, Э. А. Жаверид // *Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 80 от 09.02.2007.*— Минск, 2007.
- Синайко В. В., Минайло И. И., Жаверид Э. А., Артемова Н. А. // *Український радіологічний журнал.*— 2011.— Т. XIX, вып. 2.— С. 222—223.
- Синайко В. В. // *Український радіологічний журнал.*— 2013.— Т. XXI, Вып. 2.— С. 230—232.
- Sinaika V., Artemova N., Zhavrid E., et al. // *Radiother. Oncol.*— 2013.— Vol. 106 (Suppl. 2).— P. S381.
- Marks L. B., Yorke E. D., Jackson A., et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 2010.— Vol. 76, № 3.— P. S10—19.
- Curran W. J. Jr., Scott C. B., Horton J., et al. // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1993.— Vol. 85, № 9.— P. 704—710.
- Koeller K. K., Rushing E. J. // *Radiographics.*— 2005.— Vol. 25, № 6.— P. 1669—1688.
- Hartmann C., Mueller W., Von D. A. // *J. Mol. Med.*— 2004.— Vol. 82, № 10.— P. 638—655.
- Wick W., Hartmann C., Engel C., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2009.— Vol. 35, № 27.— P. 5874—5880.
- Brandes A. A., Nicolardi L., Tosoni A., et al. // *Neuro Oncol.*— 2006.— Vol. 8, № 3.— P. 253—260.

Поступила 11.06.15.

MODIFIED CHEMORADIOTHERAPY FOR HIGH-GRADE GLIAL BRAIN TUMORS

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

Objective. Evaluating of the long-term outcomes of multimodality treatment of patients with high-grade (III—IV) brain gliomas using modified chemoradiotherapy with temozolomide depending on the tumor pathology and on the prognostic factors capable of affecting treatment outcomes was the purpose of the study.

Materials and methods. The retrospective clinical study enrolled 308 patients who had undergone surgical treatment in 2002—2013 with established pathological diagnosis of high-grade glial brain tumor. In the postoperative period 155 (50.3%) patients were administered radiotherapy and 153 (49.7%) received modified chemoradiotherapy with temozolomide. There was no statistically significant difference between the compared groups in prognostic factors capable of affecting the treatment outcomes.

Results. The modified chemoradiotherapy with temozolomide compared with radiotherapy alone provides a statistically significant improvement in 5-year overall survival of patients with anaplastic oligoastrocytomas and oligodendrogliomas (grade III) (from $36.4\pm 14.5\%$ to $85.7\pm 13.2\%$, $P=0.035$) as well as the median and 5-year overall survivals of patients with anaplastic astrocytomas (grade III) (from 15 months and $19.5\pm 9.6\%$ to 37 months and $35.7\pm 13.0\%$ respectively, $P=0.034$) with progression-free median survival increasing from 7 months to 24 months ($P=0.001$), the median and 5-year overall survivals of patients with glioblastoma (grade IV) — from 12 months and $8.3\pm 2.5\%$ to 16 months and $9.5\pm 3.0\%$ respectively ($P=0.009$), and median progression-free survival — from 8 months to 10 months ($P=0.036$).

Key words: high-grade (grade III—IV) gliomas, modified postoperative chemoradiotherapy, temozolomide.

Адрес для корреспонденции:

Синайко Валерий Васильевич.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.
223040, Минский р-н, а/г Лесной; сл. тел. (8-017) 265-95-94;
e-mail: sinaikavv@gmail.com.



В. С. УЛАЩИК

КУЛЬТУРА И ЭТИКА НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Институт физиологии НАН Беларуси

В статье обсуждаются вопросы культуры научного творчества, включая рассмотрение норм, международных стандартов, принципов доказательности и статистики результатов научных исследований.

Большое внимание уделено изложению рекомендаций по добросовестной практике научных исследований в эксперименте и клинике. Описаны этические принципы проведения исследований на человеке и животных.

Ключевые слова: биомедицинские исследования, нормы науки, биоэтика, добросовестная и недобросовестная практика научных исследований.

Талант еще далеко не все: нравственные качества человека и его мировоззрение — вот что определяет лицо настоящего ученого.

И. М. Сеченов

Культура (от лат. *cultura* — воспитание, образование, развитие, почитание) — исторически определенный уровень развития общества, творческих сил и способностей человека, выраженный в типах и формах организации жизни и деятельности людей, а также в создаваемых ими материальных и духовных ценностях [22]. Культуру принято делить на материальную и духовную, между которыми существует диалектическое единство. Духовная культура охватывает сферу сознания, духовного производства (познание, нравственность, воспитание и просвещение, включая право, философию, этику, науку, искусство, литературу, мифологию, религию) [27]. Следовательно, наука является неотъемлемой частью духовной культуры общества. Научная деятельность — это высоконравственное занятие, ею должны заниматься только достойные, честные и чистые люди. Именно строгое соблюдение моральных принципов, чистота помыслов и объективность суждений лежат в основе творчества истинного ученого [29]. Здесь уместно вспомнить замечательные слова академика

Н. П. Дубинина: «Наука — это дитя разума человека, итог развития производительных сил и одновременно зерно будущего. Она не существует отдельно от духовного мира человека». С этих позиций представляется интересным и важным рассмотреть вопросы культуры и этики научных исследований.

Нормы (принципы) научных исследований

Научное исследование — процесс, как известно, достаточно сложный и длительный. В нем условно можно выделить следующие основные этапы:

- возникновение идеи, формулировка темы;
- определение цели и задач исследования;
- выдвижение гипотезы, ее теоретическое обоснование;
- проведение исследований, обобщение научных результатов;
- анализ и оформление научных исследований;
- внедрение и определение эффективности научных исследований.

Как всякая деятельность, научное исследование регулируется определенными идеалами и нормативами, в которых выражены цели и установки научной деятельности [11, 24]. Культура научных исследований определяется их соответствием общепринятым нормам (принципам) и касается, по сути, всех этапов исследовательской деятельности. Понятие культуры научных исследований теснейшим образом связано с их этикой и добросовестной практикой.

Исследования нормативной структуры науки представлены в работах Р. Мертона, П. Фейерабенда, Л. Лаудана, В. С. Степина, Э. М. Чудина, В. И. Купцова и др. Вряд ли можно считать нормы науки окончательно установленными, поскольку они могут меняться со временем и развитием самой науки. Поэтому приведем в качестве примера концепцию одного из пионеров исследования данной проблемы Р. Мертона, которая сохраняет свое значение во многом и сегодня. Согласно Р. Мертому, нормы науки должны строиться вокруг четырех основных ценностей [35].

Универсализм — убеждение в том, что истинность научных утверждений должна оцениваться независимо от возраста, пола, авторитета, титулов и званий тех, кто их формулирует.

Общность (коммунизм) — научное знание должно свободно становиться общим достоянием. Тот, кто его впервые получил, не вправе им единично распорядиться и владеть, хотя он и имеет право претендовать на достойную оценку коллегами собственного вклада.

Незаинтересованность — стимулом деятельности ученого должен быть бескорыстный поиск истины, свободный от соображений личной выгоды. Признание и вознаграждение должны рассматриваться как возможное следствие научных достижений, а не как цель, во имя которой проводятся исследования.

Организованный скептицизм — каждый ученый несет ответственность за добросовестность того результата, который публикует. Если он использует результаты другого ученого, они должны быть проверены. Ученый должен не только отстаивать свои идеи, но и иметь мужество отказаться от них, если их ошибочность будет доказана. В качестве антинорм науки, противоположных ее официальным нормам, А. Митрофф, например, называет следующие: 1) вера в моральную добродетель не только рациональности, но и иррациональности; 2) эмоциональная вовлеченность; 3) партикуляризм; 4) уединенность (то есть секретность, стремление ученого обрести права собственности на произведенное им научное знание); 5) заинтересованность; 6) организованный догматизм [цит. по 30].

Концепцию Р. Мертона критиковали за абстрактность. В реальной научной практике все обстоит гораздо сложнее, но в качестве основополагающих эти ценности, на наш взгляд, при оценке культуры научных исследований вполне могут быть приняты. К сожалению, как констатируют многие исследователи, нормы науки, определяющие и культуру научных исследований, ученые часто нарушают, не соблюдают их в полном объеме.

Наличие норм и ценностей важно для самоорганизации научного сообщества, прогресса научных исследований, сохранения науки как особой сферы человеческой деятельности, одной из форм общественного сознания. Они определяют границу, за которую нельзя выходить, не поставив под удар само существование науки. В силу особенностей предмета и

объекта медико-биологических исследований соблюдение норм и ценностей науки в биологии и медицине представляется наиболее важным и ответственным. Однако в медико-биологической науке нередко приходится встречаться, как будет показано ниже, с теми или иными нарушениями норм науки и культуры научных исследований.

Культура научного исследования подразумевает критическое и осмысленное профессиональное отношение ко всем этапам научной работы. Из-за отсутствия в большинстве медико-биологических вузов дисциплины, которая бы способствовала овладению знаниями и навыками научного исследования, заинтересовавшиеся научной работой вынуждены осваивать методологию научных исследований самостоятельно. Это не всегда, особенно при недостаточном внимании старших коллег и научного руководителя, является эффективным и приводит, вольно или невольно, к различным нарушениям норм и культуры научных исследований. На некоторых из них имеет смысл остановиться.

Важным моментом подготовительной работы исследователя является изучение истории проблемы (вопроса). Как отмечал Б. М. Теплов, история вопроса не может быть простым перечнем фактов, установленных ранее другими исследователями. Такой перечень есть основа истории вопроса, на которой должно строиться теоретическое рассмотрение взаимоотношений этих фактов — их критический анализ, отделение того, что прочно установлено, от спорного, сомнительного, от фактов, противоречащих друг другу. Отсюда нередко и возникает научная проблема для исследования [24]. Молодому исследователю сделать это непросто, поэтому действенную помощь должны оказать коллеги, работающие по данной или близкой проблеме, а также, разумеется, научный руководитель. Следует исходить из того, что умение увидеть противоречие или отсутствие некоторых важных данных и есть умение сформулировать вопрос для исследования. Поэтому очень важно поднимать культуру исторического подхода к любым научным исследованиям. В действительности же во многих научных работах отмечается тенденция к анализу только тех фактов, которые соответствуют развиваемой исследователем гипотезе или идее, и не упоминается о других фактах, не согласующихся со взглядами автора. Культура научных ис-

следований требует, чтобы исследователь анализировал всю совокупность относящихся к рассматриваемому вопросу фактов без какого-либо исключения.

Как известно, главная ценность научных исследований — их объективность, доказательность, истинность. Сегодня результаты исследований признаются истинными, если они получены не случайным образом, а в результате применения научно обоснованных методов, и проведены в свете выполнения принципов доказательности. Научные медицинские исследования должны проводиться в соответствии с международными стандартами:

а) качественной лабораторной практики (good laboratory practice, GLP);

б) качественной клинической практики (good clinical practice, GCP);

в) качественной статистической практики (good statistical practice, GSP).

Например, адаптированные Г. Н. Пономаренко к научным исследованиям в области физической медицины они выглядят следующим образом [15].

А. Правила качественной лабораторной практики.

1. Определение желаемых и предполагаемых основных эффектов физического фактора.

2. Осмысленное формулирование технического задания.

3. Выбор экспериментальных и экспериментально-патологических моделей предполагаемых клинических эффектов.

4. Скрининговый статистический выбор оптимальных параметров физических методов лечения.

5. Изучение основных механизмов получаемых эффектов для последующей оптимизации параметров и режимов лечебных процедур.

Результатом применения GLP должно быть получение максимального эффекта при минимальном уровне энергии воздействия и минимуме возможных побочных эффектов.

Б. Правила качественной клинической практики.

1. Включение в выборки испытуемых, используя отбор по типу реакции на фактор.

2. Выявление клинической эффективности с использованием двойного или тройного слепого контроля, включая:

— привлечение неинформированных испытуемых;

— использование неотличимых лечебных и плацебо-аппаратов;

— разработку различных схем оценки эффектов;

— привлечение неинформированных статистиков для оценки результатов.

Результат применения GCP: оценка по сравнению с плацебо лечебных эффектов фактора, возможности развития условных побочных эффектов, формулирование показаний и противопоказаний для практического использования изучаемого физического метода лечения.

В. Правила качественной статистической практики.

1. Научно обоснованный четкий и подробный протокол исследования.

2. Возможность точного приведения, интерпретации и верификации информации и включения физических факторов в стандартные протоколы лечения.

3. Репрезентативность выборки обследуемых.

4. Адекватная модель исследования.

Результатом применения GSP является подтверждение достоверного наличия положительных лечебных эффектов физических методов лечения.

Конечно, не со всеми положениями приведенных правил можно согласиться, но они являются базой для дальнейшего их уточнения, расширения и совершенствования. Во всяком случае, на основе этих правил автором разработаны вполне приемлемые стандарты доказательной физиотерапии [15, 16].

Исследования, выполненные без соблюдения требований международных стандартов, не являются доказательными и научно обоснованными. Особенно это важно для клинических исследований, прежде всего касающихся эффективности лечения. Ниже приводятся различные варианты исследований в порядке убывания степени их «доказательности» при изучении эффективности лечения [34].

1. Рандомизированное двойное слепое контролируемое испытание («контролируемое» в широком смысле означает проведение исследования в соответствии с протоколом и под контролем монитора, этического комитета и официальных инстанций; в узком смысле такое исследование предполагает наличие контрольной группы пациентов, получающих плацебо или лечение с известной эффективностью и

переносимостью; под рандомизацией понимают процесс случайного распределения больных на группы сравнения, позволяющий добиться эквивалентности по полу, возрасту, сопутствующей терапии и т. д. групп между собой и максимально уменьшить необъективность при получении данных; двойной слепой метод — ни врач, ни испытуемый не знают, какой препарат или метод получает пациент).

2. Нерандомизированное испытание с одно-временным контролем (контролируемое исследование без рандомизации; в этом случае группы сравнения могут оказаться не полностью сопоставимыми, что снижает ценность полученных результатов, поскольку на них могут сказаться различия полового и возрастного состава, наличие сопутствующих заболеваний и др.).

3. Нерандомизированное испытание с историческим контролем (в качестве исторического контроля используют анамнестические данные самих пациентов, участвующих в исследовании, или анамнестические данные других пациентов. Отношение к историческому контролю сегодня скептическое, так как в этом случае невозможно избежать субъективности при подборе пациентов в группу сравнения).

4. Исследования типа «случай—контроль» (каждому пациенту подбирают пару, то есть больного сопоставимого по ряду характеристик; тем не менее при формировании групп сравнения предпочтительным считают использование метода рандомизации).

5. Перекрестное испытание (при перекрестном дизайне исследования одни и те же пациенты получают вначале одно лечение, а затем другое; можно проводить только у лиц со стабильным течением болезни; нельзя исключить влияние предшествующей терапии).

6. Результаты наблюдений (открытое нерандомизированное исследование без группы сравнения, которое позволяет составить впечатление об эффективности вмешательства, но не подтверждает ее).

7. Описание отдельных случаев (при оценке эффективности представляет интерес только на начальном этапе изучения вмешательства, однако может быть источником информации о редких нежелательных явлениях).

В настоящее время во всем мире надежным доказательством эффективности лечения считают только результаты рандомизированных контролируемых испытаний.

И. П. Павлов подчеркивал: «Наука движется толчками, в зависимости от успехов, делаемых методикой. С каждым шагом методики вперед мы как бы поднимаемся ступенью выше, с которой открывается нам более широкий горизонт, с невидимыми раньше предметами». Необходимым условием качественных научных исследований является адекватность метода поставленным целям и задачам. Г. Селье писал: «Необходимо искать методы, соответствующие проблеме исследования, а не проблему, соответствующую доступным техническим средствам». А как часто мы вынуждены ориентироваться на имеющиеся технические возможности для исследований! В научных исследованиях важно использовать современные методы, которые дают стабильные и воспроизводимые результаты, имеют минимальную погрешность (ошибку) и смещение, то есть отклонение от эталонного метода (золотого стандарта), признаются международным сообществом. В этой связи исследователю важно знать сущность используемого метода, его чувствительность и специфичность. Для прямых методов исследования необходимо иметь четкое представление об их влиянии на изучаемый объект (показатель) и организм в целом.

К важным компонентам культуры научных исследований относят статистический анализ полученных результатов. Важнейшая цель его — сделать выводы о существовании той или иной закономерности на основании проведения ограниченного числа наблюдений. К слову, число последних не должно быть произвольным, а определяется научным способом — путем планирования объема выборки исследований. Без преувеличения можно отметить, что важная роль статистического анализа осознается далеко не всеми исследователями, а его применение часто носит формальный характер и изобилует многочисленными ошибками [1, 10, 17, 19]. Последние встречаются не только при описании методов и их использовании для интерпретации полученных эффектов, но и при выборе методов статистического анализа. Для ориентации в этом вопросе советуем воспользоваться рекомендациями, приведенными О. Ю. Ребровой [17]. Совершенно очевидно, что неправильное использование статистического аппарата приводит к неверным выводам и рекомендациям. Как справедливо отмечал Н. Бор, «сомнительный результат не может при-

знаваться научным». Типичные ошибки статистического анализа описаны во многих работах [1, 10, 14, 17, 31] и с ними обязательно следует ознакомиться молодым ученым. Это может помочь избежать просчетов в работе. Однако следует иметь в виду, что биологи, а особенно медики, имеют слабую подготовку по математике, поэтому им следует чаще прибегать к консультации квалифицированных специалистов по биологической статистике. Чтобы такое сотрудничество было полезным и плодотворным, рекомендуется создание специализированных лабораторий по биостатистике в медицинских вузах и НИИ, как это имеет место во многих исследовательских центрах за рубежом [10].

Трудно переоценить для культуры науки овладение техникой и методикой экспериментальных исследований. Эти вопросы блестяще изложены в ряде работ известных физиологов, патофизиологов и других ученых [5, 13, 23, 26, 32]. Особое внимание в них уделяется обращению с животными (см. далее) и постановке контрольных исследований. «Когда эксперимент проводится с разницей в два условия, он должен считаться грязным. Сознательно допустить разницу в три условия может только невежда», — писал академик А. Д. Сперанский. Авторы статей по методическим основам эксперимента подчеркивают, что экспериментальная работа — это сложный творческий процесс и ее качество зависит не только от материальной обеспеченности. Это относится и ко всем другим видам научных исследований. Главное требование культуры научных исследований — соответствие их требованиям добросовестной научной практики.

Добросовестная и недобросовестная практика научных исследований

Обеспокоенный культурой и качеством научных исследований Комитет по этике научных публикаций, созданный в 1997 г., опубликовал рекомендации по добросовестной практике научных исследований. Вкратце общие положения и практические меры этих рекомендаций сводятся к следующему.

Общие положения. Исследование должно быть актуальным, обоснованным и хорошо спланированным, а структура исследования соответствовать его целям и быть одобрена этическим комитетом. Несоблюдение этих требований может привести к недобросовестной практике научных исследований и публикаций.

Практические меры.

1. Лабораторные и клинические испытания должны проводиться согласно протоколу, предварительные исследования — согласно письменному плану.

2. Протокол должен помочь найти ответы на конкретные вопросы, а не только обеспечить сбор данных.

3. Протокол должен быть подробно изучен и одобрен всеми лицами, задействованными в исследовании, по возможности включая участников (больных).

4. Окончательный текст протокола должен быть включен в отчет об исследовании.

5. Желательно на ранних этапах исследования договориться о функциях всех исследователей и решить вопросы, связанные с авторством и публикациями.

6. На этапе планирования следует предусмотреть все статистические аспекты исследования, включая оценку его статистической мощности, чтобы выборка не была слишком маленькой или непомерно большой.

7. Перед проведением всех исследований на человеке, а также исследований, подразумевающих работу с историями болезни и тканями человеческого организма, следует получить формальное письменное разрешение этического комитета, который должен быть сформирован согласно общепринятым принципам.

8. Анонимное использование тканей человеческого организма в исследовательских целях должно соответствовать высочайшим этическим стандартам, например рекомендациям Наффилдского совета по биоэтике (Nuffield Council on Bioethics).

9. По возможности следует получить письменное информированное согласие всех участников. Если это невыполнимо, этический комитет должен решить вопрос о допустимости включения участников в исследование без их согласия.

10. В случаях, когда отдельные участники не в состоянии дать информированное согласие, необходимо следовать соответствующим международным рекомендациям, например рекомендациям Совета международных медицинских научных организаций (Council for International Organisations of Medical Sciences).

11. Поскольку отсутствуют единые международные стандарты проведения экспериментов на животных, подобные исследования должны

полностью соответствовать этическим, моральным, религиозным и юридическим нормам, принятым в данном регионе и стране.

12. Все научные проекты должны находиться под постоянным формальным наблюдением ответственного лица, обеспечивающего контроль качества, регулярную оценку хода исследования и сохранение данных на длительный (до 15 лет) срок; эта обязанность обычно возлагается на главного (ответственного) исследователя.

Авторы этого документа подчеркивают, что «данные рекомендации не догма, а руководство к действию, они должны постоянно совершенствоваться». В работе по их совершенствованию должны принять участие все заинтересованные лица, прежде всего научная общественность и редакции научных журналов.

Нарушение принципов добросовестности при проведении научных исследований (то есть недобросовестная научная практика) вызывают сегодня озабоченность научных сообществ, государственных органов и общественности. К сожалению, точного и единого определения недобросовестной практики научных исследований пока не существует, да и, очевидно, его не может быть в принципе, хотя это вовсе не означает, что с такими явлениями можно мириться. Существующие взгляды на недобросовестную практику научных исследований отражены в ряде публикаций [4, 21, 25, 30, 37], что избавляет нас от подробного рассмотрения этого вопроса. К тому же в нашем журнале опубликована статья Р. Смита, считающегося большим авторитетом в вопросах борьбы с недобросовестной практикой научных исследований [21]. Имеет смысл остановиться лишь на явных случаях извращения культуры и добросовестности научных исследований, к которым относятся плагиат, фальсификация и фабрикация научных данных. Кстати, эти нарушения упоминаются во всех известных определениях недобросовестной практики научных исследований. Вот как оценивал их академик М. А. Лаврентьев: «Человек, склонный искажать факты, приписывать себе не принадлежащие идеи, никогда не сможет стать настоящим ученым».

Под *фабрикацией* (подлогом) понимают выдумывание данных или результатов и запись или сообщение их. *Фальсификация* — манипулирование исследовательскими материалами, оборудованием или процессами либо измене-

ние или невключение данных или результатов, вследствие чего искажаются материалы исследования. Полагают, что фальсификация может быть невольной («добросовестная ошибка») или сознательной, доказать которую весьма трудно [21]. *Плагиат* — присвоение идей, процессов, результатов или слов другого автора без разрешения и указания на первоисточник. Борьба с плагиатом — способ самоочищения науки. Плагиат может иметь место на любом этапе исследования, в том числе при его планировании и проведении, написании статьи и ее публикации [4].

Нередки примеры использования чужих результатов и идей без ссылок на первоисточники, что в мировом научном сообществе считается недопустимым и влечет за собой те или иные санкции. Кстати, программа «Advego Plagiatus» позволяет сопоставлять текст любой статьи с имеющимися в сети Интернет материалами и определять процент заимствований из других источников.

К менее злостным нарушениям добросовестной практики научных исследований относят статистические ошибки, неправильное указание авторства, дублирование публикаций, неряшливые или небрежные публикации [25].

Как отмечает К. П. Воробьев, существует высокая вероятность все большего распространения явлений недобросовестной научной практики, так как во многих странах, научных учреждениях и редакциях научных журналов отсутствует реальный контроль первичной информации [4]. Думается, что этот вопрос требует большего внимания и в нашей республике.

Этика научных исследований

Культура научных исследований имеет и этический компонент. Биоэтика, или этика отношения к живому, формирует представления об экспериментальных животных как существах, способных страдать, испытывать боль и дискомфорт из-за плохого обращения, содержания и ограничения свободы поведения [18]. Как отмечал А. Швейцер: «этика является внутренним побуждением проявлять ко всему живому такое же уважение, какое я испытываю по отношению к самому себе».

Современные медицинские знания, как уже отмечалось, во многом обязаны научным экспериментам на животных разных видов, в связи с чем и возникают вопросы морально-

этического характера. Наиболее важные принципы, которыми следует руководствоваться при проведении исследований на животных, могут быть сведены к следующему:

- убедительные основания в необходимости планируемых экспериментальных исследований и невозможности использования альтернативных объектов исследований или моделей;
- минимизация количества привлекаемых к исследованию животных за счет стандартизации условий эксперимента, исключение факторов, увеличивающих разброс данных, использование общих контрольных групп, избегание дублирования исследований и др.;
- принятие необходимых мер, исключающих страдания животных;
- обеспечение надлежащего ухода за животными с учетом особенностей проводимых экспериментов;
- гуманное отношение к животным.

В 1959 г. английские ученые У. Рассел и Р. Бэрч сформулировали принципы гуманной методологии научных экспериментов на животных, известные как концепция трех R [36]. Согласно ей, все, кто использует животных в научных исследованиях, обязаны соблюдать требования гуманности: заменить, когда это возможно, исследования на животных альтернативными методами (Replacement); стремиться употреблять возможно меньшее число животных (Reduction); создавать животным наиболее благоприятные условия содержания и минимизировать боль и страдание (Refinement). Более подробно вопросы биоэтики и концепция трех R рассмотрены во многих публикациях [7, 11, 12, 18, 20].

Концепция трех R была подтверждена Европейской конвенцией и Директивами Совета Европы 86/609/ ЕЕС по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях [33]. Претворение в жизнь этой концепции осуществляется биоэтическими комитетами (комиссиями), которые работают в настоящее время в учреждениях биомедицинского профиля развитых стран. Научные проекты с использованием животных осуществляются только с разрешения биоэтических комиссий. Ни один серьезный научный журнал не принимает к опубликованию статью, в которой эксперименты на животных не описаны в соответствии с требованиями биоэтики и не одобрены биоэтическим комитетом (комиссией).

В историческом аспекте вопросы биоэтики экспериментов на животных достаточно полно представлены в работах Р. А. Копаладзе [8, 9].

Важно помнить, что несоблюдение признанных мировым сообществом этико-правовых норм проведения опытов на животных в действительности ведет к снижению качества, а иной раз и фальсификации получаемого экспериментального материала. Не стоит удивляться тому, что работы наших ученых на животных неохотно печатаются за рубежом и обычно перепроверяются [12]. Чтобы повысить этику экспериментов на животных, в ряде стран, например в Англии, к заявке на получение лицензий и государственного финансирования на проведение научных исследований с использованием животных прилагаются сведения о том, как будет в экспериментах реализовываться концепция трех R [11, 12]. Вне сомнения, повышению этики экспериментальных исследований на животных в странах СНГ необходимо уделить более пристальное и действенное внимание [2, 6, 11].

Прогресс в медицине сопряжен с научными исследованиями, которые часто включают эксперименты на людях. Биомедицинские исследования на людях должны проводиться в соответствии с принципами, провозглашенными в Хельсинкской декларации, принятой 18-й Всемирной медицинской ассамблеей (Хельсинки, июнь 1964 г.) и последний раз пересмотренной 41-й Всемирной Медицинской ассамблеей в октябре 1996 г. (Сомерсет-Уэст, ЮАР). Разумеется, при этом необходимо соблюдение законов и подзаконных актов по этим вопросам своей страны.

Хельсинкская декларация периодически публикуется в различных журналах, в том числе и в журнале «Здравоохранение» [28], поэтому нет необходимости приводить здесь ее полный текст. Мы сочли необходимым напомнить только те нормы Декларации, которые касаются научных биомедицинских исследований. Они сводятся к следующим положениям.

1. При проведении чисто научных исследований на людях врач обязан оставаться защитником их жизни и здоровья. Испытуемые должны быть добровольцами: либо здоровыми людьми, либо пациентами с заболеванием, отличным от изучаемого (несущественным для исследования).

2. Исследователь или исследовательская группа должны прекратить исследование, если,

по его/ее мнению, при продолжении оно может принести вред испытуемому.

3. В исследовании на людях интересы науки и общества никогда не должны ставиться выше соображений, связанных с благополучием испытуемого [28].

Более детально этические требования к медицинским исследованиям с участием человека рассмотрены в одной из работ В. В. Владова [3].

Ныне существуют два основных механизма регулирования этических аспектов научного исследования на людях. Это, во-первых, процедура информированного согласия, которое перед началом исследования дает каждый испытуемый. Официальные документы гласят, что медицинское исследование с привлечением человека в качестве объекта может проводиться только после получения письменного согласия гражданина. Гражданин не может быть принужден к участию в биомедицинском исследовании. Во-вторых, в современной практике проведения биомедицинских исследований принято, что каждый исследовательский проект может осуществляться только после того, как заявка будет одобрена независимым этическим комитетом.

К этическим аспектам научных исследований, наиболее остро проявляющимся при научных публикациях, относятся и такие, как авторство и соавторство, порядок приведения фамилий авторов (в алфавитном порядке, по степени вклада в исследование или по научному статусу соавторов), цитирование, добросовестность рецензирования (экспертизы), конфликт интересов, дублирующие публикации и др. [25]. В обеспечении этических принципов в научных публикациях важная роль принадлежит главным редакторам и редколлегиям научных журналов и издательств.

З а к л ю ч е н и е

Сегодня, когда научная деятельность носит коллективный и массовый характер, особое значение в ней играют культура и этика научных исследований, этика ученых. Это отмечают все видные отечественные и зарубежные ученые. А. Эйнштейн неоднократно подчеркивал, что моральные качества ученого имеют, вероятно, большее значение для его поколения, чем чисто интеллектуальные достижения. Многочисленные публикации сви-

детельствуют о том, что сегодня страдает культура научных исследований, не все научные работники владеют навыками должного проведения научных исследований, следствием чего является несоблюдение ими нормативных основ науки.

Снижение культуры научных исследований, нарушение принципов добросовестного их проведения и отступление от морально-этических норм в науке вызывают озабоченность не только научного сообщества, но и государственных органов и общественности. Среди причин этих теневых явлений можно, прежде всего, назвать отсутствие в ряде стран официальных документов, определяющих четкие трактовки этих понятий и ответственность за их нарушение. Недостаточной в этом направлении является работа научных журналов медико-биологического профиля, призванных защищать фундаментальные ценности науки. Наконец, имеет значение отсутствие системы подготовки молодых исследователей к добросовестному проведению научных исследований. Было бы целесообразно каждому готовящемуся самостоятельно проводить научные исследования пройти соответствующие тренинговые курсы. Программа таких курсов должна включать сведения, касающиеся надлежащей практики научных исследований, авторства и соавторства, конфликта интересов, взаимоотношений научного руководителя и учеников, экспертных вопросов, «этоса» науки, гуманного использования животных и т. д., то есть всего того, что может быть объединено термином «культура научных исследований». Излагая в статье общие соображения по данной проблеме, хотелось бы призвать к анализу состояния ее в коллективах научных учреждений республики и мер (государственных и общественных), направленных на устранение различных элементов недобросовестной практики научных исследований. Вопросы культуры научных исследований и нравственности в науке, безусловно, нуждаются в заинтересованном, открытом и всестороннем обсуждении не только учеными, но и всеми, кому небезразлична судьба науки, ее престиж в обществе, кто сохраняет веру в истинные морально-этические принципы научной деятельности. Ведущаяся в этом направлении работа журнала «Здравоохранение» заслуживает продолжения и поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю. К. Доказательная медицина.— Минск, 2007.
2. Альбертин С. В. // Успехи физиол. наук.— 2014.— Т. 45, № 4.— С. 99—110.
3. Власов В. В. // Терапевт. архив.— 1996.— Т. 68, № 1.— С. 58—64.
4. Воробьев К. П. // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 3.— С. 85—94.
5. Горизонтов П. Д. // Патол. физиология и экспериментальная терапия.— 1969.— № 4.— С. 3—12.
6. Иванов К. П. // Успехи физиол. наук.— 2002.— Т. 33, № 3.— С. 97—100.
7. Каркищенко Н. Н. Основы биомоделирования.— М., 2005.
8. Копаладзе Р. А. // Успехи физиол. наук.— 2004.— Т. 35, № 2.— С. 92—109.
9. Копаладзе Р. А. // Успехи физиол. наук.— 2009.— Т. 40, № 3.— С. 89—104.
10. Леонов В. П. // Междунар. журн. мед. практики.— 2007.— № 2.— С. 19—35.
11. Лукьянов А. С. // Биоэтика с основами биоэтики.— М., 2008.
12. Лукьянов А. С. // Успехи совр. биологии.— 2010.— Т. 130, № 2.— С. 216—221.
13. Павлов И. П. Полное собрание сочинений.— М.— Л., 1951.— Т. 2, кн. 2.— С. 274.
14. Плотников Ю. В. // Вестн. хирургии.— 1987.— № 10.— С. 59—62.
15. Пономаренко Г. Н. Основы доказательной физиотерапии.— СПб., 2003.
16. Пономаренко Г. Н. Доказательная физиотерапия.— СПб., 2011.
17. Реброва О. Ю. // Журн. неврологии и психиатрии.— 2010.— № 11.— С. 71—74.
18. Резников А. Г. // Клініч. хірургія.— 2010.— № 6.— С. 8—13.
19. Римжа М. И., Манак Н. А., Гайшун И. В. // Здоровоохранение.— 2012.— № 8.— С. 64—76; 2012.— № 9.— С. 59—68; 2013.— № 3.— С. 59—61.
20. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях.— М., 2010.
21. Смит Р. (R. Smith) // Здоровоохранение.— 2014.— № 12.— С. 42—47.
22. Советский энциклопедический словарь.— М., 1979.— С. 677.
23. Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины.— М.— Л., 1935.
24. Теплов Б. М. Избранные труды.— М., 1985.— Т. 2.— С. 310—317.
25. Тищенко П. Д., Юдин Б. Г. // Клинич. и эксперим. хирургия.— 2013.— № 1.— С. 5—12.
26. Улащик В. С. // Вопр. куртологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.— 1994.— № 1.— С. 38—42.
27. Философский энциклопедический словарь.— М., 1983.— С. 292—295.
28. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях // Междунар. журн. мед. практики.— 2000.— № 4.— С. 41—42; Здоровоохранение.— 2011.— № 10.— С. 60.
29. Циммерман Я. С. // Клинич. медицина.— 2000.— № 8.— С. 91—94.
30. Юревич А. В. // Вестн. РАН.— 2006.— Т. 76, № 3.— С. 234—241.
31. Altman D. G. // *Statistics in Medicine*.— 2000.— Vol. 19.— P. 3275—3289.
32. Beveridge W. I. *The Art of Scientific Investigation*.— London, 1957.
33. *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*.— Strasburg, 1986.
34. Li Wan Po A. // Клинич. фармакология и терапия.— 1998.— № 7.— С. 60—63.
35. Merton R. *The Sociology of Science: Theoretical and Empirical Investigations* / Ed. by N. W. Storer.— Chicago, 1973.— P. 270.
36. Russell W. M., Burch R. L. *The Principles of Human Experimental Technique*.— London, 1959.
37. Smith R. // *BMJ*.— 1997.— Vol. 315.— P. 789—795.

Поступила 04.08.15.

CULTURE AND ETHICS OF BIOLOGICAL AND MEDICAL SCIENTIFIC INVESTIGATIONS

V. S. Ulashchik

The scientific creative work aspects including the scientific studies norms, international standards, evidence and statistics principles consideration are being discussed in the article. Much attention is paid to recommendations related to good practice of experimental and clinical scientific investigations. Ethic principles of studies on animals and with human participation are described.

Key words: biomedical studies, scientific norms, bioethics, fair and unfair practice of scientific studies.

Адрес для корреспонденции:

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



ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Тема внутрибольничных инфекций обсуждается на страницах журнала «Здравоохранение» не в первый раз. Ранее явственно прозвучала потребность поговорить о профилактике внутрибольничных инфекций в организациях здравоохранения. При проведении круглого стола обсуждались вопросы повышения эффективности мероприятий, связанных с профилактикой внутрибольничных инфекций, внедрения в процесс уборки клининговых компаний, обучения младшего медицинского персонала.

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

— Основа тяжелых бактериальных трудно купируемых заболеваний — внутрибольничная инфекция. Вопросы, связанные с внутрибольничными инфекциями, будут все более актуализироваться по мере того, как наша медицина становится более технологичной, а пациенты будут долгое время жить с более тяжелыми заболеваниями. Это очевидная тенденция общемирового развития. В области внутрибольничной инфекции не все наши резервы исчерпаны. Предоставим слово Радмиле Вячеславовне.

Р. В. Шумилова, врач-эпидемиолог УЗ «10-я ГКБ Минска»:

— Хотелось бы остановиться именно на проведении дезинфекционных мероприятий и на том, как мы пытаемся решать существующие проблемы с привлечением дополнительных мер. Главным в профилактике внутрибольничных инфекций является качественное проведение дезинфекционных мероприятий, которые направлены на разрыв механизма передачи внутрибольничных инфекций. Такие мероприятия в любых учреждениях здравоохранения с недостаточным финансированием проводятся с применением устаревшего уборочного инвентаря и характеризуются большой трудоемкостью и низкой экономичностью. При уборке происходит большой расход воды и дезинфицирующих средств, поэтому модернизация системы уборки в медицинских учреждениях очень актуальна. В настоящее время процесс уборки не отвечает современным требованиям. После генеральных ремонтов операционные, блоки реанимации оснащаются высокотехнологичным оборудованием, с которым надо уметь обращаться при уборке. Требуют преобразования механизмы контроля и качества ее проведения. Таким образом, сложился ряд проблем в учреждениях здравоохранения, для которых разрабатываются стратегии решения. Сегодня сани-

тарки — это низкооплачиваемый и плохо мотивированный младший персонал. Они безразлично относятся к своим обязанностям. Как результат — неудовлетворенность посетителей качеством санитарного состояния, жалобы со стороны пациентов. Кроме профессиональных обязанностей по уборке, на санитарку еще возлагается ряд сопутствующих обязанностей. Это транспортировка и сопровождение пациента на обследования, часто в другие клиники. Также она выполняет функции курьера, доставляет истории болезни, анализы и многое другое. Страдает качество проведения уборки. Низкая укомплектованность санитарками привела к тому, что медсестры должны совмещать свои профессиональные обязанности. Медсестры негативно к этому относятся, они хотят заниматься именно обслуживанием пациентов, а не мыть процедурные кабинеты и т. д. У младшего персонала часто отсутствуют знания и навыки, им безразлично, как мыть различного вида помещения. Я как эпидемиолог должна контролировать уборочный процесс для того, чтобы персонал понимал, что и для чего он делает. У нас отсутствуют технологии и стандарты уборки различных типов помещений с применением современного уборочного инвентаря. Современный уборочный инвентарь достаточно давно используется только в операционном блоке, где для него были разработаны специальные стандарты и прошел обучение персонал. Из-за очень большой текучести кадров вновь приходящие санитарки обучаются сестрами-хозяйками, медицинскими сестрами, а в связи с загруженностью последних часто не происходит и этого. Не хватает финансирования учреждений здравоохранения для привлечения клининговых компаний, так как стоимость клининга выше, чем оплата штатных санитарок. Рынок клининговых услуг для учреждений здравоохранения не очень привлекателен из-за недоверия к персоналу. Администрация пока не готова к внедрению новых технологий в сферу уборки. Для качественного выполнения профессиональных обязанностей необходимо учитывать поверхность помещения, предметы обстановки, аппаратуру, приборы и изделия медицинского назначения, сантехническое оборудование, этапы проведения дезинфекции для конкретного отделения, а также круглосуточный режим работы медицинского учреждения. Часто отсутствует возможность проведения уборки без пациентов. Некачественное проведение дезинфекционных мероприятий, нерациональное использование дезинфицирующих средств ведут к развитию резистентности микроорганизмов к ним, формированию госпитального штамма и, как итог, к вспышке внутрибольничной инфекции. Чрезвычайно трудно препятствовать распространению госпитальных штаммов. 10-я клиника — это многопрофильный тысячекоечный стационар с различными отделениями и направлениями, городскими и республи-

канскими центрами. Понимая важность процессов дезинфекции, главный врач В. П. Исачкин принял решение о внедрении специализированной системы услуг в сферу уборки. В 2014 г. сфере клининга были переданы места общего пользования, приемное отделение, отделение гнойной хирургии, которые вызывали много нареканий со стороны пациентов из-за недостаточно высокого уровня уборки, и территория больницы. После этого в отделениях улучшилось санитарное состояние, оказались стабильными показатели микробиологической чистоты. Осуществляется текущий контроль и анализ качества выполнения клининговых услуг. По итогу года будет проведен анализ резистентности выделяемых микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET в отделении гнойной хирургии. Для нашего персонала очень трудозатратно помыть помещение. Клиника имеет высоту потолков 3 м и более. Для уборки поверхности выше пола задействовано 3 человека. Работник клининга может выполнить эту работу быстрее, оперируя лишь одним сквиджем и телескопической штангой. С клининговыми услугами к нам пришел современный уборочный инвентарь, представленный тележками, мопами, салфетками, которые можно легко чистить и дезинфицировать. Была решена проблема нехватки персонала, обеспечен круглосуточный режим работы, дополнительно выделен персонал для ухода за пациентами, транспортировки их на различные виды обследования. Используются средства малой механизации. Улучшилось качество уборки, жалоб со стороны пациентов не поступало.

В организациях здравоохранения необходимо решать задачи, которые стоят на 1-м месте. Это принятие административных решений, которые касаются передачи функций охраны и технологического обслуживания сторонним организациям, внедрение клининговых услуг, оказываемых подготовленным, специально обученным персоналом с использованием современных технологий и средств малой механизации, оснащение штатных санитарок современным уборочным инвентарем. Назрела необходимость создания специального центра по обучению профессиональному клинингу с привлечением специалистов различных направлений. Необходимо использовать опыт других стран, в которых все функции, не связанные с лечебным процессом, переданы сторонним организациям. У нас отсутствует специализированный клининг-центр по профессиональному обучению уборщиц учреждений здравоохранения. Для того чтобы обучить грамотно и качественно персонал, который будет в последующем участвовать в сфере услуг, необходимо затронуть следующие вопросы: требования санитарного законодательства, правила соблюдения личной гигиены работниками, применение современных технологий клининга, изучение стандартов уборки различных видов помещений, правила обращения с дезинфицирующими средствами и медицинскими отходами. Необходимо рассказывать про противоэпидемические мероприятия при различных

инфекциях, о правилах ухода за тяжелобольными пациентами и требованиях охраны труда. И только обеспечение организаций здравоохранения современными технологиями процесса уборки, обучение младшего медицинского персонала будут способствовать созданию и поддержанию качественной и безопасной среды в лечебных учреждениях.

И. А. Карпов:

— Кто обучает работников клининга?

Р. В. Шумилова:

— Я провела обучение, ознакомив персонал, который не знает особенностей работы учреждений здравоохранения. Подготовила презентацию, познакомила с режимом работы, требованиями санитарных правил для того, чтобы они понимали и знали, как проводить уборку.

И. А. Карпов:

— А свой персонал этому научить невозможно?

Р. В. Шумилова:

— Обычно на должность санитарки устраиваются пожилые люди, пенсионеры, которым многое исполнять физически тяжело. Кроме того, они не внимают рекомендациям и специфике работы в учреждении здравоохранения, предпочитая проводить уборку так, как им удобно и как они привыкли. К этому персоналу нельзя подходить с наказаниями или депремированием — так можно их только потерять. Следует традиционно проводить разъяснения, обучение, входить в их положение, зарабатывать авторитет, и только тогда они будут выполнять то, что необходимо.

В. Я. Янушко, зам главного врача по хирургии УЗ «4-я ГКБ им Н. Е. Савченко Минска»:

— Скажите, пожалуйста, а конкретно какие помещения убирает клининговая компания в отделении гнойной хирургии?

Р. В. Шумилова:

— Клининговая компания убирает все помещения, включая режимные кабинеты, кроме раздаточной. Раздаточная осталась за раздатчицами. В отделении гнойной хирургии имеются судномоющие машины, все дезинфицируется при помощи машины. Персонал клининговой компании убирает палаты и процедурные, проводит дезинфекционные мероприятия, осуществляет помощь в уходе за пациентами, включая тяжелобольных, помогает медсестре при кормлении — подносит, держит, выносит судно, меняет постельное белье. Все это осуществляется круглые сутки. Было немного тяжело понять, как персонал клининга должен ухаживать за пациентами. Тем не менее они такие же санитарки, как и штатные, которые приходят и устраиваются на работу без предъявления требований к их профессиональным знаниям.

И. А. Карпов:

— Расскажите, пожалуйста, о финансовой стороне использования услуг клининговых компаний?

Р. В. Шумилова:

— Комитет выделяет финансы, они поступают на счет компании. У меня нет данных об их заработной плате. Тем не менее заинтересованность персонала, который работает в клининге — налицо. У наших са-

нитарок тоже есть высокая потребность в современном уборочном инвентаре. Но, к сожалению, качественная тележка, оборудованная всем необходимым, стоит около 20 000 000 руб. Конечно, мы не можем себе это позволить. Согласно экономическому анализу деятельности клининговой компании, в этом году стоимость клининга была на порядок дешевле, чем выделение заработной платы санитаркам. С таким нововведением, как клининг, мы работаем недолго, поэтому сложно делать выводы. Планируем расширить сферу обслуживания клининговыми компаниями. Был пробный опыт внедрения клининга в отделения реанимации. Чтобы пустить чужой персонал в реанимацию, необходимо, чтобы произошло переосмысление того, что клининг — это хорошо; пока отношение к этому негативное. Хотя существующий персонал мы не увольняем, им было предложено переходить в неуккомплектованные отделения или же в сферу клининга и остаться работать в своем отделении. Главный врач пока не принял решение об обработке клининговыми компаниями операционной и реанимации.

И. А. Карпов:

— Какова нагрузка на персонал в клининговых компаниях?

Р. В. Шумилова:

— Клининговая компания работает в строго установленном времени, у персонала есть регламентированные технологические перерывы, которых они строго придерживаются, но остальное время они обязаны работать, не сидеть в специально отведенных комнатах. Гибкая работа менеджера позволяет четко организовать работу персонала, и они все успевают. Часть сотрудников только транспортирует, часть моет, часть занята на режимных помещениях. Объем работ персонал клининговой компании выполняет значительно больший, чем наши санитарки.

М. И. Римжа, профессор кафедры общей гигиены БГМУ, доктор медицинских наук:

— В профилактике госпитальных инфекций очень многое зависит от работы младшего медицинского персонала, поскольку, где нет надлежущей уборки, там всегда микрофлора, там всегда риск инфицирования не только пациентов, но и сотрудников. Кто бы не занимался уборкой в лечебных организациях — младший персонал или специалисты клининговых услуг, все они должны быть обучены особенностям выполнения этой работы в медицинских учреждениях и иметь соответствующий документ, подтверждающий их знания и умения. Обучение должны обеспечить медицинские учреждения образования. В стационарах у нас практически везде современное уборочное оборудование. Сегодня наши клиники располагают самым современным лечебно-диагностическим оборудованием, а врачи выполняют сложные, порой уникальные хирургические вмешательства. Рядом с высокопрофессиональным медицинским персоналом должен работать и высокопрофессиональный в своей области младший персонал. Это аксиома — любую работу должен выполнять профессионал.

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

— У меня есть несколько конкретных предложений. На мой взгляд, обязательное обучение дезинфекции и мойке должно быть прописано в санитарных нормах и правилах. У нас санитарные нормы прописаны по отделениям, а уборка по отделениям не прописана. Следующий этап — подготовка. То есть у нас будет прописано, что мойка и дезинфекция осуществляются обученным персоналом, имеющим соответствующий документ. Общими усилиями мы можем сделать такой документ.

И. А. Карпов:

— Да, действительно, очень хорошее предложение, потому что санитарные нормы — это закон, а закон надо соблюдать.

А. Г. Гладкий, зам. главного врача Минского областного Центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья:

— Я хотел бы обратить внимание на то, что помимо клиник есть еще сельское здравоохранение. Если ввести жесткие формулировки в СанПиН, то не останется персонала в сельских, участковых больницах, больницах сестринского ухода и так далее. В Минской области 24 района со своими больницами. Естественно, персонал, который там работает — люди, проживающие в соседних деревнях, не всегда имеющие соответствующее образование. Больничных эпидемиологов нет, контролирует режим главная медсестра. На мой взгляд, сельской больнице очень далеко до клининга. Это перспектива. Все предложения, касающиеся подготовки персонала, поддерживаю, поскольку именно это позволит вывести санитарный режим в сельских учреждениях здравоохранения на должный уровень.

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

— Изменилось внутреннее оснащение стационаров, изменился характер вмешательств — они стали более агрессивными, инвазивными, изменилась структура и свойства микрофлоры в стационарах, характер работы руководителя учреждений, врачей. Однако мало что изменилось в работе младшего медицинского персонала. Системное унифицированное обучение этой категории работников стационара отсутствует. Решение проблемы повышения профессиональной подготовки младшего медицинского персонала необходимо начинать с разработки учебных программ. Полученное образование поднимет престиж профессии и повлияет на качество выполнения работы и последующую зарплату. У младшего медицинского персонала должна быть приверженность к концепции безопасности в процессе выполнения своих функциональных обязанностей и понимание, что от их профессионального выполнения в определенной мере зависит как безопасность пациентов, так и самого персонала.

Е. И. Бореко, главный научный сотрудник РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, доктор медицинских наук:

— Мне бы хотелось остановиться на медицинском инструментарии, в частности, на эндоскопическом

оборудовании. Когда оно начало активно внедряться в нашей республике, частота возникновения внутрибольничных инфекций увеличилась. До сих пор актуальны проблемы 1990-х годов. У гибких эндоскопов есть сменяемые части. После использования на одном пациенте шланг будет использован на другом. Самым загрязняемым участком сменной части эндоскопа является эндоскопический канал. И это до сих пор остается большой проблемой. Главным в обработке сменных частей эндоскопа является очистка. Она должна проводиться эндоскопистом после выполнения манипуляций. Затем следует дезинфекция и последующая обработка. Для тех эндоскопов, которые соприкасаются с поврежденной слизистой оболочкой или кожей, требуется стерилизация, а для остальных — дезинфекция высокого уровня. Но это достигается с трудом. Необходимо наличие специального оборудования, тщательная ручная механическая очистка, использование моечных машин циркуляционного типа, ультразвуковых установок. Наилучшего результата достигают там, где есть специализированное отделение по обработке эндоскопов, то есть эндоскопист проводит предварительную очистку, все необходимое передается в централизованное подразделение, затем после проведения дезинфекционно-стерилизационных манипуляций возвращается снова в эндоскопическое отделение. Необходимо достаточное количество сменных частей к эндоскопу, использование современных дезинфектантов, которые позволяют достигнуть высокого уровня стерилизации или хотя бы дезинфекции.

И. А. Карпов:

— Речь зашла о дезинфектантах, поэтому попросим Елену Станиславовну остановиться на этой проблематике.

Е. С. Носова, ведущий научный сотрудник РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, кандидат медицинских наук:

— Персонал клининговой компании — это специалисты в области очистки, но не в области дезинфекции. Может быть поэтому их пока не допускают в отделения реанимации, где находятся пациенты с иммунодефицитом или проводятся инвазивные диагностические и лечебные процедуры. Риск возникновения внутрибольничной инфекции высок именно в этих отделениях. Многократное бронхоскопическое оборудование, эндоскопы, внутрископические зонды могут являться факторами передачи внутрибольничной инфекции. Например, при гастроскопии могут передаваться сальмонеллы и псевдомонады, при бронхоскопии — *M. tuberculosis*, *P. aeruginosa*. В лечебных учреждениях обработка поверхностей является важной составляющей комплекса мер, направленных на профилактику распространения инфекций. Обработка поверхностей осуществляется в два этапа: первый — очистка, и здесь клининговая компания может преуспеть, второй — дезинфекция. Отсутствие предварительной очистки может привести к фиксации органических загрязнений и образованию биопленок. Научно доказано, что отбор резистентных

форм бактерий и формирование госпитальных микробов происходит в составе биопленок, где не проведена правильная дезинфекция или прошла только очистка. Резистентные формы не отбираются, если применялись эффективные концентрации дезсредств. Мне кажется, настал момент, когда необходимо выпустить документ, близкий к принципам и методическим руководствам CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, США) и европейских стран, где будет описано применение дезинфектантов в соответствии с факторами, влияющими на эффективность дезинфекции/стерилизации, даны определения и классификация объектов (критические, некритические), приведены примеры и методы для их дезинфекции/стерилизации, группы дезинфектантов, которые надо применять в зависимости от выделяемых патогенов (например, резистентных *MRSA*, *E. coli* 0157, криптоспиридии и т. д.).

А. Н. Волченко, врач-эпидемиолог отделения эпиднадзора за организациями здравоохранения ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», кандидат медицинских наук:

— Отрадно отметить, что подобные руководства по дезинфекции и эксплуатации высокотехнологичного оборудования разрабатываются в большинстве районов республики на местах, для локального пользования, для каждой конкретной больницы. В тех стационарах, где разработаны свои документы, где четко прописывают, как должен быть одет специалист по обработке эндоскопов, меры предосторожности и т. д., практические навыки намного лучше. Я уверена и в безопасности оказания медицинской помощи в таких больницах, и в уровне подготовки специалистов.

В. Я. Янушко:

— Для меня как для хирурга очень важен уровень подготовки команды, бригады. Естественно, когда приходит обученный специалист, не возникает никаких проблем, особенно, когда приходит грамотный специалист в операционную. Большую роль в бригаде играет младший медицинский персонал. Это работа с исходным материалом, работа помощника, правильная упаковка, транспортировка. Когда приходит новый человек, с ним работает старшая медсестра, операционная медсестра, учат его. Обучили, гарантии никакой, взяла и ушла. Все равно контролировать мы должны, и ответственность несут те, кто работает в стационаре.

И. Н. Глинская, зав. эпидемиологическим отделением Минского городского центра гигиены и эпидемиологии, кандидат медицинских наук:

— Многие главные врачи интересуются результатами работы клининговых компаний. Неважно, какими специалистами будет обеспечена эффективная уборка: санитарками или специалистами клининговой компании, обучение остается важным. Конечно, разработаны программы, у каждого свои, у кого-то лучше, у кого-то хуже. Хуже там, где подход формальный. Лучше в тех учреждениях, где специали-

сты во время обучения не просто «перечитывают» формулировку пункта санитарных правил, а подходят к вопросу осознанно, опираясь на свой и зарубежный опыт. Необходимо показывать младшему персоналу, что будет происходить, если не выполнять этот пункт санитарных правил. Большая часть контроля за результатами работы персонала клининговой компании возлагается на специалистов учреждения здравоохранения, на старших и главных медсестер. Можно вносить правки в санитарные нормы и правила, но все равно очень многое будет зависеть от работы на местах. Поступает такое высокотехнологичное оборудование, что предусмотреть его индивидуальную обработку для обеспечения безопасности пациента, медицинского работника и сохранения качества оборудования в санитарных правилах невозможно.

И. А. Карпов:

— Результат работы врачей зависит от команды, от тех специалистов, которые находятся рядом, решающее значение имеет профилактика внутрибольничных инфекций. Каждый из нас подчеркнул и отдельно остановился на важности обучения. Когда думаешь об обучении, первый вопрос, который возникает, — «умеешь ли ты сам?». Необходимо повысить требования к СанПиН, чтобы они работали на практике. Клинический эпидемиолог — очень важная должность в любом учреждении здравоохранения. Поскольку отделения разные, сложные, то было бы хорошо, чтобы у эпидемиолога были помощники. Это могут быть и врачи, и обученный средний персонал. Так, как это происходит в клиниках мира.

Подготовила М. Елистратова.

Фото автора.

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Баринов А. Л. Эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в отделениях патологии новорожденных на основе нового подхода к организации микробиологического мониторинга / А. Л. Баринов, А. С. Корначев // Здоровье населения и среда обитания.— 2015.— № 2.— С. 42—44.— Библиогр.: 13 назв.

Васюков А. Н. Проблемы создания «чистых помещений» в лечебных учреждениях. Потерянный фактор модернизации / А. Н. Васюков, В. В. Востоков // Поликлиника.— 2012.— № 3.— С. 8—11.

Внедрение адаптированных рекомендаций ВОЗ для улучшения гигиены рук в учреждениях здравоохранения России / А. В. Любимова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.— 2014.— № 1.— С. 58—62.— Библиогр.: 6 назв.

Госпитальный штамм — непознанная реальность / Н. И. Брико [и др.] // Эпидемиология. Вакцинопрофилактика.— 2013.— № 1.— С. 30—35.— Библиогр.: 27 назв.

Демина Э. А. Обработка рук в целях профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Э. А. Демина // Главврач.— 2014.— № 10.— С. 49—52.— Библиогр.: 5 назв.

Долгин А. С. Актуальные вопросы профилактики внутрибольничных инфекций / А. С. Долгин // Медицина.— 2013.— № 1.— С. 52—54.

Животнева И. В. Внутрибольничные инфекции: современные возможности профилактики и роль медицинского персонала / И. В. Животнева // Главная мед. сестра.— 2010.— № 10.— С. 114—120.— Библиогр.: 8 назв.

Зуева Л. П. Современный взгляд на роль бактериофагов в эволюции госпитальных штаммов и профилактике ИСМП / Л. П. Зуева, Б. И. Асланов, В. Г. Акимкин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.— 2014.— № 1.— С. 43—49.— Библиогр.: 25 назв.

Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП). (Дезинфекция, проблемы и комментарии) / Под общ. ред. С. С. Ходжаева.— М.: Маджента, 2014.— 99 С. (Шифр 598821).

Карасева Л. А. Реализация системы сбора и утилизации медицинских отходов как элемент системы профилактики внутрибольничных инфекций / Л. А. Карасева, В. М. Пятикоп // Главврач.— 2014.— № 2.— С. 52—56.

Карпов И. А. Внутрибольничная инфекция: современное состояние проблемы (первая часть) / И. А. Карпов, Н. В. Соловей, Ю. Л. Горбич // Клинич. инфектология и паразитология.— 2013.— № 2.— С. 4—16.— Библиогр.: 68 назв.

Куракин Э. С. Многоуровневая система эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями — современная альтернатива неизбежности внутрибольничных инфекций? / Э. С. Куракин // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2010.— № 1.— С. 16—20.— Библиогр.: 16 назв.

Куркин А. Е. Клининг в медицинских учреждениях / А. Е. Куркин // Главврач.— 2014.— № 9.— С. 62—64.

Лихорад Г. М. Реализация программы инфекционного контроля в учреждении здравоохранения «10-я городская клиническая больница» г. Минска / Г. М. Лихорад, Р. В. Шумилова // Организация работы городской клинической больницы на современном этапе: Материалы науч.-практ. конф.— Минск, 2010.— С. 92—96.



Ю. К. АБАЕВ

ПРОФЕССОР Ф. И. ПАСТЕРНАЦКИЙ: ЖИЗНЬ И ТВОРЧЕСТВО (К 170-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Белорусский государственный
медицинский университет

Статья посвящена научной, педагогической и общественной деятельности выходца из Беларуси, видного ученого-клинициста конца XIX века, одного из основоположников бальнеологии и курортологии в России профессора Ф. И. Пастернацкого.

Ключевые слова: Ф. И. Пастернацкий, внутренние болезни, бальнеология, курортология.

Ф. И. Пастернацкий относится к славной плеяде ученых-медиков — выходцев из Беларуси. Известный клиницист, педагог и общественный деятель, один из основоположников бальнеологии и курортологии в России, он по праву занимает почетное место среди видных терапевтов конца XIX века [1—4].

Федор Игнатьевич происходит из старинного дворянского рода Пастернацких. Родился 13 (25) декабря 1845 г. в местечке Дукора Игуменского уезда (ныне Червенский район) Минской губернии в семье священника Игнатия Иоанновича Пастернацкого и его супруги Анны Федоровны, урожденной Ситкевич. После учебы в Минской духовной семинарии поступил на медицинский факультет Киевского университета Св. Владимира, который окончил в 1871 г. со званием «лекарь с отличием» и был направлен на службу в 129-й пехотный Бессарабский полк младшим врачом. С 1872 г. работал в Киеве младшим ординатором госпитальной терапевтической клиники профессора В. Т. Покровского, ученика С. П. Боткина. После выхода в отставку в 1873 г. назначен сверхштатным ординатором той же клиники, одновременно (1872—1878) состоял преподавателем в Киевской военно-фельдшерской школе, а также старшим врачом, уполномоченным Киевского госпиталя Красного Креста (1877—1878) [5, 6].

В 1879 г. зачислен младшим ординатором в Брест-Литовский военный госпиталь и вскоре определен в клинический госпиталь Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии,

где исполнял обязанности ассистента клиники диагностики и общей терапии профессора Ю. Т. Чудновского. После защиты в 1888 г. докторской диссертации «О действии жаропонижающих талпина, антипирина и антифебрина на внутреннюю и наружную температуру и на потерю тепла кожей лихорадящего организма» [7] назначен приват-доцентом. Через три года конференцией академии избран экстраординарным профессором кафедры госпитальной терапии, а в 1893 г. — ординарным профессором и заведующим этой кафедрой, где и работал до своей кончины. Начальный этап работы в академии совпал с расцветом научно-педагогической деятельности С. П. Боткина. Федор Игнатьевич воспринял все основные идеи великого клинициста и до конца жизни был его последователем [8, 9].

В конце XIX — начале XX столетия отечественная медицина достигла значительных успехов в изучении болезней внутренних органов, немалая заслуга в этом принадлежит Ф. И. Пастернацкому [10]. Научные исследования, проводимые в клинике госпитальной терапии, были посвящены изучению этиологии и особенностям клинических проявлений различных заболеваний, усовершенствованию лабораторных (биохимические изменения крови при различных болезнях) и рентгенологических методов диагностики и лечения, климато- и бальнеотерапии. Активное участие в исследованиях принимали ученики Федора Игнатьевича. Под его руководством опубликовано более 150 научных работ, среди которых значительную часть составляли диссертации [11].

Ученый придавал большое значение общей биологии в развитии медицинской науки, считая, что прогресс медицины идет параллельно с успехами естествознания. Исходя из понимания организма как единого целого, где «расстройство одной части отражается на всем организме изменением жизнедеятельности других частей его», важную роль в развитии заболеваний отводил нервной системе. Особое внимание Ф. И. Пастернацкий уделял проблеме конституциональных особенностей организма и наследственности, полагая, что они играют существенную роль в формировании патологии. Он считал, что диагноз должен строиться с уче-

том этиологических, морфологических и функциональных данных и при его формулировке мало «назвать» болезнь, нужно ответить на вопрос, почему данный субъект заболел в условиях окружающей его среды, отчего поражен именно этот орган и болезнь протекает именно так, а не иначе. Для этого необходим скрупулезный сбор анамнеза и полное, всеми доступными средствами, обследование пациента. При назначении лечения предостерегал «от увлечения предвзятой мысли и шаблона специфической терапии», подчеркивая важность научно обоснованной «индивидуализированной» терапии [1, 8].

Наибольший интерес Федор Игнатьевич проявлял к болезням почек, развитие которых рассматривал как сложную реакцию организма на вредное воздействие внешней среды. Наиболее полно свои взгляды ученый изложил в монографии «Пиелит», где он писал: «Принимая вполне учение о мочекишлом диатезе как условии, предрасполагающем к образованию почечных камней, мы, однако, далеки от признания неизбежности этого явления. Признавая также, что социальное положение, род занятий и пища (сидячий образ жизни при хорошем мясном столе и т. д.) усиливают предрасположение к этой болезни, мы, однако, думаем, что не следует преувеличивать значение этих условий, которые имеют значение лишь при наличии других условий» [12]. Другими условиями он считал воспалительный процесс в лоханках почек и нарушение водного обмена. Основное значение в развитии воспалительного процесса придавал инфекции.

В качестве диагностических методов при болезнях почек Ф. И. Пастернацкий предложил ряд приемов обследования, которые в дальнейшем ошибочно связывали с зарубежными авторами и не всегда правильно определяли [8, 13]. Одним из первых при данной патологии он

обнаружил зоны повышенной кожной чувствительности (зоны Захарьина—Геда), описал рефлекторную анурию при почечной колике, обратил внимание на связь гонореи не только с пиелитом (пиелонефритом), но и с заболеваниями других органов, о чем позже писали немецкий врач E. V. Leyden (1832—1910) и русский дерматовенеролог И. Ф. Зеленев (1860—1918) [цит. по 8].

Большое значение для диагностики почечнокаменной болезни, пиелита и паранефрита ученый придавал определению болезненности при перкуссии, поколачивании и пальпации поясничной области. Он предложил метод пальпации почек в коленно-ладонном положении, описал характерный для болезней почек симптом, наблюдающийся при поколачивании в поясничной области (симптом Пастернацкого). Требуя бережного отношения к пациенту, всегда подчеркивал опасность этого исследования при почечной колике: «Неосторожное поколачивание при этом, даже при хроническом пиелите, способно вызвать довольно сильную боль не только в соответствующей почке, но в соответственной стороне груди



подреберья до подложечной области и по направлению к пупку; у больных же со слишком повышенной чувствительностью, особенно у нервных женщин, неосторожным постукиванием можно вызвать приступ истерики или даже обморок от сильной боли» [12].

Обследование ученый рекомендовал начинать с перкуссии. На область почки больного, находившегося в положении стоя или сидя, накладывался плессиметр или кисть левой руки с раздвинутыми пальцами, затем молоточком либо одним или двумя пальцами правой руки попеременно проводилось постукивание по пальцам левой кисти. Федор Игнатьевич подчеркивал необходимость сопровождать пер-

куссию вопросами о наличии боли. Если пациент не испытывал боль, следовало попытаться вызвать сотрясение почки для получения болевого ощущения путем поколачивания поясничной области. С этой целью, придав туловищу стоящего больного прямое или слегка согнутое вперед положение, кисть левой руки помещают на поясничную область, а другой рукой наружным краем ладони ударяют по ней, сначала легко, а затем постепенно усиливая удары [12]. Допустимо определение симптома в положении пациента лежа на спине — подводя кисть руки под поясничную область и нанося толчкообразные удары снизу вверх [4].

Симптом Пастернацкого бывает положительным при многих воспалительных и невоспалительных болезнях почек, повреждении этого органа и околопочечной клетчатки. Положительный симптом возможен и при заболеваниях близлежащих органов и тканей (поясничные мышцы, ребра, позвонки, плевра, печень, желчный пузырь, кишечник, червеобразный отросток, селезенка, крупные сосуды). Однако этот признак может быть и отрицательным при болезнях почек, если они расположены вне пределов поясничной области, например, при тазовой дистопии. Определение симптома Пастернацкого является обязательным при клиническом обследовании больного.

Кроме почечной патологии, Федор Игнатьевич изучал и другие болезни. Он описал клинические проявления сочетанных тифозных заболеваний и несколько случаев сапа. Ряд работ посвящен редко встречающимся видам патологии, таким как неравномерное сокращение обеих половин сердца при сложных пороках сердца, глиосаркоматозная опухоль правой половины мозга, инкапсулированный абсцесс мозжечка и др. Эти работы характеризуют автора как наблюдательного, опытного и эрудированного клинициста [5, 11].

Научные исследования в клинике госпитальной терапии были тесно связаны с практической медициной. Изучалось действие на организм человека общего и местного термического воздействия, влияние электрического тока на функцию пищеварительного тракта, лечебное применение газированного молока, меда и др. «Задача врача, — говорил профессор, — заключается в доставлении наивозможной пользы пациенту» [8].

Большое внимание ученых придавал обобщению и последующему анализу клинических и лабораторных данных при различных болезнях. Он писал: «Мы должны стремиться к тому, чтобы не только выражать вид патологических явлений, но и найти способ измерять и общие величины, вследствие чего получалась бы возможность больших обобщений из целых сотен и тысяч однородных случаев». Он разработал графический метод обработки данных, полученных при обследовании больных. Таким образом, изучался лихорадочный процесс, изменения при патологии органов кровообращения, мочевыделительной и других систем организма [14, 15].

Педагогическая деятельность Ф. И. Пастернацкого началась еще в Киевском университете в госпитальной терапевтической клинике профессора В. Т. Покровского, однако в полной мере она развернулась в Военно-медицинской академии. Будучи ассистентом кафедры диагностики и общей терапии, занимаясь со студентами III курса, он требовал тщательного, проведенного по определенной системе обследования больных. Осматривая пациентов в присутствии студентов, Федор Игнатьевич всегда комментировал свои действия, сопровождая их пояснениями. Во время руководства клиникой госпитальной терапии на первое место в учебном процессе он ставил освоение практических навыков и развитие самостоятельности у студентов V курса. Много внимания уделял овладению будущими врачами различных процедур и манипуляций (промывание желудка, подкожные инъекции, массаж и др.) [5].

Доктор медицины И. И. Ликуди так писал о Ф. И. Пастернацком: «Будучи всегда самым крайним осторожным новатором во всем, что касалось преимущественно практической, прикладной медицины, блюдя прежде всего интересы больного, он неоднократно своим спокойным положительным тоном удерживал своих учеников от чрезмерных увлечений новшествами терапии, учил предпочитать всегда «хорошо изученное старое малоизвестному новому», и, что всего дороже, учил объективности в клинических наблюдениях — учил умению присматриваться к больному, наблюдать больного и из наблюдений делать логический вывод. Его отношение к больным всегда служило образцом для начинающего практическую деятельность врача. Лучшего умения «подойти» к больному,

расположить его к себе после 10—15 минут беседы, ободрить падающего духом и вселить подъем энергии — трудно себе представить. Тяжелобольной после поездки в Гагры, когда хронический процесс обострился после перенесенного там гриппа, Федор Игнатьевич, невзирая на уговоры окружающих, продолжал работать до конца учебного года, ежедневно приезжая в клинику, не пропустив ни одной лекции и лично проэкзаменовав всех окончивших курс студентов» [16].

Знания у профессора Пастернацкого всегда были приведены в систему. «Ключевых знаний» (его выражение) не выносил. На клинических обходах от студентов и молодых врачей требовал подробных, логически обоснованных докладов и индивидуального подхода к каждому пациенту. Считая недостаточным наблюдение больных в госпитальной обстановке, ввел посещение амбулаторных пациентов на дому. Большое значение придавал воспитанию нравственных качеств у студентов-медиков, душевного отношения к больным, стремился, чтобы они изучали не только заболевание, но и «вошли в положение самого пациента» [1]. Федор Игнатьевич разделял мнение А. П. Чехова о необходимости введения на медицинских факультетах дисциплины «Внутренняя патология страданий», где будущие врачи могли бы постигать субъективные переживания больных, их «обнаженный и деформированный душевный мир» [17].

Не обладая большими ораторскими способностями, Ф. И. Пастернацкий систематично и образно излагал материал лекции. Речь его, незатейливая и простая, привлекала внимание не только своим содержанием, но и логикой построения. На лекциях всегда демонстрировались пациенты, которых профессор подробно «разбирал». Есть ученые, изрекающие истины, они как бы укладывают плотину поперек течения мысли. Здесь — движение, а дальше — путь закончен. Профессор никогда не претендовал на знание незыблемых истин, всегда оговаривал возможность появления новых научных данных, которые могут изменить существующую точку зрения. Осторожно и ненавязчиво, целеустремленно и последовательно, основываясь на фактах, вел он слушателей от истоков знания и научных идей, стремясь показать не только настоящее состояние, но и неведомые

рубежи науки, которые еще предстоит изучить и которые пока еще видятся расплывчато и туманно. Аудитория невольно вовлекалась в поток его мыслей и идей, всегда настраивающих на размышление. Отмечая практическую направленность медицинской науки, стремясь подчеркнуть бесплодность никому не нужных занятий, профессор мог закончить лекцию притчей. Вот одна из них: мудрец встретил отшельника и спросил, чему он научился за долгие годы уединения. Тот ответил: «Я умею ходить по воде». Мудрец вздохнул: «Несчастный, ты потратил годы на то, что достигнет каждый, заплатив один грош перевозчику». Истинную цену для Федора Игнатьевича имело лишь то, что делается для пользы других людей.

Благодаря инициативе Ф. И. Пастернацкого с 1893 г. проводились клинические «беседы», где обсуждались новости медицинской науки, результаты исследований, проводимых в клинике госпитальной терапии, демонстрировались больные. Участниками, слушателями и оппонентами были студенты, врачи и сотрудники кафедры. Вскоре «беседы» стали популярными и превратились в конференции. Благодаря деликатности и такту Федора Игнатьевича никто не стеснялся задать любой вопрос, высказать свое мнение. Выступления профессора всегда носили характер доброжелательной критики. В нем не было и тени ученого педантизма. Отмечая изъяны научной работы, он тут же признавал имеющиеся в ней положительные стороны, а когда говорил о достоинствах, не скрывал недостатков. Имеющим склонность к исследовательской работе советовал искать свой путь в науке: «Подражание едва ли учит, а что оно порабощает, это бесспорно». Студенты и врачи восхищались эрудицией, искренностью, самобытным умом ученого и всегда охотно шли работать в его клинику [8].

Преподавание внутренних болезней на кафедре госпитальной терапии не ограничивалось практическими занятиями и лекциями. Федор Игнатьевич не жалел своего времени на частные и продолжительные беседы со студентами и даже совершил с ними учебную поездку в санаторий Халила (Финляндия). В планах было путешествие по отечественным курортам. К сожалению, осуществить его не удалось [5]. Много было сделано для улучшения лечебного

и педагогического процесса на кафедре: приобретены различные приборы, такие как Марьевский кардиограф, уретроскоп, фотоаппарат и др. Ф. И. Пастернацкий создал образцовую клинику с лабораториями и физиотерапевтическим отделением. Бактериологическую лабораторию возглавлял известный микробиолог и эпидемиолог Н. Ф. Гамалея [8].

Интересные и содержательные лекции, доступность, добродушное и внимательное отношение к окружающим сделали профессора Ф. И. Пастернацкого чрезвычайно популярным. Студенты нередко обращались к нему за помощью. Он был для них старшим товарищем, «старым студентом», как он себя называл. Со дня учреждения «бюро для прискания занятий нуждающимся студентам академии» Федор Игнатьевич принимал активное участие в его деятельности, не только помогал найти работу желающим, но и оказывал материальную помощь.

Одним из первых в России Ф. И. Пастернацкий начал изучать климатические особенности Кавказа и Черноморского побережья. Он описал санитарно-гигиеническое состояние и природные особенности (температура воздуха, барометрическое давление, влажность, осадки, направление ветра) местности в районе Кисловодска и показал большие возможности использования этого края для санаторно-курортного лечения. Много сделал для популяризации курорта «Гагры» на Черноморском побережье, который называл «наша будущая Ницца» [18, 19]. Под его руководством изучалось лечебное действие нарзана и нарзанных ванн. Значительная часть работ ученого посвящена исследованию минеральных вод ессентуки, баталинская, боржомии в натуральном и газированном виде, их лечебному применению и хранению. Было установлено, что газирование минеральной воды не изменяет ее лечебных свойств, а служит консервирующим фактором, что способствовало широкому применению отечественных минеральных вод не только на курортах, но и далеко за их пределами. Как крупный специалист Федор Игнатьевич постоянно привлекался к консультативной работе на курортах. С его именем связано введение преподавания основ курортологии на медицинских факультетах университетов [1, 5, 20].

Много времени Ф. И. Пастернацкий уделял общественной деятельности. Внешнее спокой-

ствие и любовь к уединению сочетались в нем с отзывчивостью на различные явления социальной жизни. Он был одним из организаторов Всероссийской гигиенической выставки (1894). По его почину в Санкт-Петербурге созван съезд деятелей по климатологии, бальнеологии и гидрологии (1898), начал издаваться специальный журнал. В составе «Русского общества охранения народного здоровья» выделена секция по бальнеологии, председателем которой был избран Ф. И. Пастернацкий, он возглавлял работу врачей и метеорологов по сбору сведений и разработке данных о российских курортах. Занимая должность консультанта по бальнеологии при ведомстве учреждений императрицы Марии Федоровны, активное участие принимал в работе комиссий при министерстве земледелия и государственных имуществ по «устройству и надлежащему пользованию природными дарами Черноморского побережья Кавказа» [8].

В течение учебного года свободное время Федор Игнатьевич отдавал работе в «Русском обществе охранения народного здоровья». Летние каникулы посвящал поездкам, изучая курортные местности. Не забывал свою Alma mater — Минскую духовную семинарию (сейчас в ее здании располагается Минское суворовское училище). В приветственной телеграмме в связи со 100-летним юбилеем семинарии ученый писал: «В ныне празднуемый день исполнившегося столетия славной педагогической деятельности Минской семинарии, родного рассадника образования и нравственности, коему я обязан основами образования, и там же приобрел любовь и уважение к труду» [21]. Часто бывал на родине в Беларуси, где оказывал безвозмездную медицинскую помощь не только жителям Пятевщины, где он жил, но и соседних деревень. За год до своей кончины Федор Игнатьевич совершил большое путешествие по белорусскому Полесью с целью медико-топографического обследования края. Ученый собрал обширные материалы, которые не успел подготовить к печати — помешала преждевременная смерть. Умер Ф. И. Пастернацкий 7 (20) августа 1902 г. от хронического интерстициального нефрита. Похоронен в деревне Пятевщина Минского уезда [5].

Профессор Пастернацкий сыграл заметную роль в развитии медицинской мысли в России в конце XIX века. Его научная, педагоги-

ческая и общественная деятельность оказала большое влияние на несколько поколений врачей. Он пользовался исключительной популярностью среди земских врачей, которых привлекали его научные взгляды, клиническая деятельность и выступления в защиту студенчества.

В неразрывной связи с научной и общественной деятельностью Федора Игнатьевича стоят его личные качества. Скромность и простота ученого сказывались на каждом шагу. Не было случая, чтобы словом или интонацией голоса обнаружил он свое превосходство. Слово «я» было редким в его лексиконе. Разборчивый в друзьях, он не торопился открывать свой внутренний мир. Все шумное и назойливое его раздражало, заставляя быстро умолкнуть. Но к скорбям и радостям тех, в чью дружбу верил, относился с деликатным участием и живым сочувствием. От природы немногословный, умел внимательно слушать, так что создавалось впечатление, будто он энергичный участник беседы. Молчаливый и скупой на слова, в дружеской беседе оживлялся, становился разговорчив — его образное слово лилось широко и свободно [17, 22, 23]. Спорить не любил, считал, если мнение выработалось самостоятельно оно похоже на гвозди — чем сильнее бить, тем глубже они входят. Близкие и друзья знали, что за благодушными и учтивыми манерами профессора скрывались целеустремленность, воля, честность и требовательность, не знающие компромиссов. Беспорочный труженик, иногда он даже стеснялся той страсти, которая заставляла все силы отдавать работе. Свои способности оценивал скромно: «Мы в общем и целом сделаны из плохой глины: нагреваемся очень скоро, но жар хранить долго не умеем». Всегда ратовал за развитие отечественной медицинской науки, осуждал преклонение перед Западом, порой шутливо декламируя:

У нас чужая голова,
А убежденья сердца хрупки,
Мы — европейские слова
И азиатские поступки.

Неизменными спутниками в жизни Федора Игнатьевича были Овидий, Вергилий, Сенека, А. Данте, М. Монтень У. Шекспир, А. С. Пушкин. «Знакомство с великими умами, — говорил ученый, — помогает понять психологию человека, учит любви к людям, состраданию, тер-

пимости и смирению». Напутствуя молодых врачей, призывал ценить время: «Жизнь человека — дорога, которую дано пройти только один раз. Вернуться назад и что-то изменить он не может».

Профессор Военно-медицинской академии Н. П. Гундобин (1860—1908) вскоре после кончины Ф. И. Пастернацкого писал: «Если считать профессора не только врачом и ученым, но и человеком нравственного авторитета, умеющим влиять на душу и сердца своих слушателей, то Федору Игнатьевичу должно быть отведено видное место среди современных профессоров. В кратких фразах и немногих словах умел он передать слушателям искру Божью, умел зажечь в сердцах их любовь к больному и страждущему человечеству... Таким образом, покойный работает не только в течение учебного года, отдавая себя в полное распоряжение слушателей и больных, но не щадит своих сил и в летние месяцы, отправляясь в дальние и тяжелые путешествия. Здесь является могучим двигателем добровольная служба страждущему человечеству и любовь к родной земле. Понятно, что при такой широкой деятельности и без всякого отдыха силы уходят, но для того, кто предан идее всем своим сердцем, не страшна и преждевременная смерть. Федор Игнатьевич доказал это на себе, когда совсем больным, еще не оправившись от перенесенного коклюша.... отправился в Гагры для устройства этого курорта и... простудившись здесь, получил уже неизлечимую болезнь, быстро сведшую его в могилу. Но память об общественной деятельности не умирает в трудах» [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицкевич В. П. С факелом Гиппократата: Из истории белорусской медицины.— Минск, 1987.
2. Крючок Г. Р. Развитие медицины и здравоохранения в Белоруссии (конец XVIII — начало XX вв.): Дис. ... д-ра мед. наук.— Минск, 1964.
3. Смеловский В. // БМЭ. 2-е изд.— М., 1961.— Т. 23.— С. 414—415.
4. Тимохов В. С. // БМЭ. 3-е изд.— М., 1982.— Т. 18.— С. 392.
5. Елейникова В. С. // Здравоохр. Белоруссии.— 1971.— № 1.— С. 70—72.
6. Кульпанович О. А. История медицины Беларуси в биографиях ее врачей. XVII — 1 пол. XX вв.: Библиографический справочник от А до Я: 2000 биографий врачей.— Минск, 2011.
7. Пастернацкий Ф. И. К вопросу о действии жаропонижающих талина, антипирина и антифебрина на

температуру внутреннюю и наружную и на потери тепла кожу лихорадящего организма: Дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1888.

8. Молчанов Н. С. // Клинич. мед.— 1954.— Т. 32, № 11.— С. 75—80.

9. <http://vmeda.org/istkgt.html>.

10. Елейникова В. С. Практическая и научная деятельность врачей Белоруссии в области внутренней медицины (конец XVIII в.— начало XX в.): Дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 1974.

11. http://nashislova.ru/beo/page/pasternatskiy_feodor_ignatevich.9524.

12. Пастернацкий Ф. И. Пиелит.— СПб., 1907.

13. <http://westernbank.ru/istoriya-odnogo-simptoma.htm>.

14. Пастернацкий Ф. И. // Врач.— 1883.— № 10.— С. 147—149.

15. Пастернацкий Ф. И. // Врач.— 1883.— № 11.— С. 162—164.

16. Ликуди Г. Г. // Русский врач.— 1902.— № 35.— С. 1272.

17. Шубин Б. М. Доктор А. П. Чехов.— М., 1977.

18. Пастернацкий Ф. И. Кисловодск и его лечебные свойства.— СПб., 1891.

19. Пастернацкий Ф. И. Климатологические пункты на Черноморском побережье Кавказа.— СПб., 1899.

20. Улащик В. С. // Здоровоохранение.— 2003.— № 6.— С. 56—57.

21. <http://scheglov.by>.

22. Фавицкий А. П. // Изв. Импер. военно-медицинской академии.— 1902.— Т. V.— С. 97.

23. Фавицкий А. П. Предисловие к монографии проф. Пастернацкого «Пиелит».— СПб., 1907.— С. 3—4.

24. Гундобин Н. // Врачеб. газета.— 1902.— № 41.— С. 937.

Поступила 04.09.15.

PROFESSOR F. I. PASTERNAZKY: THREAD OF LIFE AND CREATIVE WORK (TO THE 170th ANNIVERSARY)

Yu. K. Abayev

The article is dedicated to the scientific, pedagogic, and public activities of Prof. F. I. Pasternatsky, of Belarus descent, an outstanding clinical researcher in the end of the XIX century, a Russian balneology and spa medicine mover.

Key words: F. I. Pasternatsky, internal diseases, balneology, spa medicine.

Адрес для корреспонденции:

Абаев Юрий Кафарович.

Белорусский государственный медицинский университет.

220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 222-16-82.

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Мартынова А. М. Особенности распространения заболеваний, вызванных *Acinetobacter spp.*, в детском многопрофильном стационаре / А. М. Мартынова, Г. В. Ющенко // Санитар. врач.— 2015.— № 2.— С. 27—34.— Библиогр.: 7 назв.

Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями / Ю. С. Светличная [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.— 2014.— № 1.— С. 9—14.— Библиогр.: 9 назв.

Опыт внедрения концепции «изолированный пациент» в отделении реанимации и интенсивной терапии / В. В. Кулабухов [и др.] // Мед. совет.— 2013.— № 5/6.— С. 53—58.

Особенности микрофлоры воздуха и микрофлоры, выделенной с поверхностей оборудования и инвентаря в крупном многопрофильном медицинском учреждении / Р. Р. Фищенко [и др.] // Санитар. врач.— 2014.— № 8.— С. 24—27.— Библиогр.: 5 назв.

Особенности эпидемиологии и методы профилактики нозокомиального легионеллеза / О. А. Груздева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.— 2014.— № 1.— С. 19—23.— Библиогр.: 25 назв.

Проблема внутрибольничных инфекций в свете безопасности и экономической эффективности деятельности лечебных учреждений / М. П. Чуприлин [и др.] // Главврач.— 2014.— № 6.— С. 54—58.— Библиогр.: 6 назв.

Савенко С. М. Организация обработки хирургического инструментария операционных в условиях современных требований инфекционной и экологической безопасности пациентов и медицинского персонала / С. М. Савенко // Главврач.— 2012.— № 8.— С. 14—19.— Библиогр.: 6 назв.

Савенко С. М. Современные технологии стерилизации термолabileльных изделий — решение проблемы неспецифической профилактики ВБИ при проведении малоинвазивных хирургических вмешательств / С. М. Савенко // Главврач.— 2012.— № 5.— С. 54—58.

Сергевнин В. И. Приобретенная устойчивость возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам и антибиотикам / В. И. Сергевнин, Т. В. Ключкина, Э. О. Волкова // Здоровье населения и среда обитания.— 2013.— № 7.— С. 35—37.

Современный подход к обеззараживанию воздуха — метод инаktivации микроорганизмов / А. В. Наголкин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.— 2014.— № 6.— С. 68—73.— Библиогр.: 14 назв.

Соломай Т. В. Организация и проведение производственного контроля в лечебно-профилактических учреждениях на современном этапе / Т. В. Соломай, М. А. Сырцова // Главврач.— 2014.— № 3.— С. 48—51.— Библиогр.: 8 назв.



Н. С. ШУМИН

ЛАЗАРЬ ЯКОВЛЕВИЧ СИТЕРМАН (1892—1941)

Музей истории медицины Беларуси

Представлены основные факты из биографии заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Минского медицинского института, заслуженного деятеля науки БССР, доктора медицинских наук, профессора Лазаря Яковлевича Ситермана, автора первых на территории Беларуси монографий, посвященных заболеваниям сердца.

Ключевые слова: биография, история медицины Беларуси, терапия.

Из плеяды выдающихся деятелей медицины Беларуси стоит выделить заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, заслуженного деятеля науки БССР, доктора медицинских наук, профессора Лазаря Яковлевича Ситермана, трагически погибшего в Минском гетто осенью 1941 г.

Л. Я. Ситерман родился в октябре 1892 г. в Мозыре в семье фармацевта. Получив среднее образование, в 1911 г. он поступил на медицинский факультет Юрьевского университета (ныне Тартуский университет, Эстония).

Прилежный и усердный в учебе, всегда подготовленный молодой человек привлекал внимание преподавателей. Но однажды в жизни Л. Я. Ситермана произошел случай, который мог разрушить все его планы и повлиять на дальнейшую судьбу. В 1915 г. он увидел в списке исключенных из университета за неуплату свою фамилию. Настойчивый юноша проявил твердость и решительность. Зарабатывая частными уроками по пять рублей в месяц, он смог восстановиться и продолжить учебу. Значительно позже, будучи широко известным ученым, профессором, Лазарь Яковлевич говорил своим студентам: «Учитесь, набирайтесь глубоких знаний ..., вы имеете все условия для этого».



После окончания университета в 1916 г. Л. Я. Ситерман был мобилизован в действующую армию и направлен в качестве военврача в один из госпиталей Западного фронта. После Великой Октябрьской социалистической революции 1917 г. он вступил в Красную армию и участвовал в гражданской войне.

В 1920 г. после демобилизации Лазарь Яковлевич приехал в Минск и активно включился в процесс организации белорусского здравоохранения. Он устроился на работу в Белорусское управление по эвакуации населения (Белэвак) НКВД БССР в качестве заведующего Минским медико-санитарным отделом, деятельность которого была направлена на борьбу с эпидемическими заболеваниями (тиф, холера, дизентерия), активизировавшись после разрухи Первой мировой, гражданской и советско-польской войн. Довольно красочно события того периода описываются в сообщении, напечатанном в газете «Звезда» за 5 августа 1920 г.: «Свирепствует страшная эпидемия дизентерии.

В Минске, Бобруйске и других городах нет буквально ни одного дома, где бы не было одного или нескольких больных. В белорусской деревне, удаленной от городских центров, больные находятся в трагических условиях». В это тяжелейшее для страны время Л. Я. Ситерман принял активное участие в организации медицинского персонала, обеспечении должного санитарного состояния города, привлечении средств дезинфекции, устройстве бань и санпропускников. В 1921 г. за свою самоотверженную деятельность Ла-

зарь Яковлевич был награжден ценным подарком от Народного комиссариата здравоохранения БССР.

В это же время он участвовал в организации Центральной рабочей поликлиники в Минске, которую возглавлял в течение двух лет.

С 1922 г. начался новый этап в карьере Лазаря Яковлевича, связанный с медицинским факультетом БГУ (Белорусским, Минским медицинским институтом), где он вырос от ассис-

стента клиники внутренних болезней до заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директора 3-й терапевтической клиники Минского медицинского института.

Научную деятельность Лазарь Яковлевич начинал под руководством заслуженного деятеля науки БССР, члена-корреспондента АН БССР С. М. Мелких. В это время Л. Я. Ситерман работал над проблемами сердечно-сосудистой патологии, изучал этиологию, патогенез, клинику и терапию расстройств ритма сердца, этим вопросам посвятил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук (1935). В последующие годы он работал над проблемой инфаркта миокарда. Кроме того, Лазарь Яковлевич придавал большое значение методике научной работы и подготовил методические указания «К научной работе на участке» (1938). Среди печатных изданий, подготовленных профессором, наиболее ценными являются две монографии — «Расстройство ритма сердца. Этиогенезис, клиника и терапия» (1935) и «Инфаркт миокарда» (1938).

В 1939 г. за разработку приоритетных направлений в медицине Лазарю Яковлевичу было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки БССР».

Кроме работы в институте и клинике, профессор Л. Я. Ситерман состоял консультантом в лечебном управлении Народного комиссариата

БССР, военном госпитале и Центральной рабочей поликлинике. По воспоминаниям его сына Я. Я. Этингера, Лазарь Яковлевич лечил многих государственных и общественных деятелей Беларуси, известных писателей, актеров, художников.

Внимательное, чуткое отношение к больным ставили профессора Л. Я. Ситермана в один ряд с широко известными в Белоруссии врачами. В контексте этого заслуживает внимания статья А. Стаховича «Человек большого сердца», в которой современник дает характеристику человеческим качествам Лазаря Яковлевича: «Правильное, четкое установление диагноза, удачное применение новейших и собственных методов лечения ставят профессора [Л. Я.] Ситермана в ряды самых популярных медицинских деятелей Белоруссии... Часто во время обеда в квартире профессора тревожно дребезжит телефонный звонок. Узнав в чем дело, на ходу застегивая пальто, Лазарь Яковлевич спешит к тяжелобольному, невзирая на погоду и расстояния. Однажды ночью зазвонил телефон. Прерывающийся от слез женский голос сообщил, что у нее умирает сын... Было три часа ночи. К дому подъехал извозчик, и через несколько минут Лазарь Яковлевич уже сидел возле постели больного мальчика. После оказанной ему помощи дыхание у ребенка стало ровным, и он сладко уснул, разбросав обессиленные руки по из-



Государственная экзаменационная комиссия Минского медицинского института.

Сидят слева направо: проф. М. А. Дворжец; доц. М. Б. Майзель; проф. И. Т. Титов; проф. С. Р. Миротворцев; проф. Е. В. Клумов; проф. Л. Я. Ситерман; проф. В. В. Бабук.

Стоят слева направо: 2-й — доц. И. А. Бирилло; 4-й — проф. Д. В. Лифшиц; 5-й — доц. Д. В. Кантор. 1939 г.

мятому одеялу. Лазарь Яковлевич еще раз проверил пульс и, пожав руку сияющей от радости матери спасенного ребенка, начал спускаться по узкой, крутой лестнице ...».

В конце 1930-х годов — мрачное в связи с репрессиями время — Лазарю Яковлевичу предлагали покинуть Минск и переехать в Ленинград, возглавить кафедру в Военно-медицинской академии Красной Армии им. С. М. Кирова. Но он не захотел покидать город, в котором прошла вся его медицинская деятельность.

Новость о начале Великой Отечественной войны застала профессора Л. Я. Ситермана на даче, где он находился с семьей. Он тут же собрался и уехал в Минск, в клинику, которой заведовал. Началось активное продвижение немецких войск. Лазарь Яковлевич 25/26 июня приехал на дачу, чтобы забрать семью в город и, возможно, эвакуироваться вглубь страны. Но его планам не удалось свершиться. По воспоминаниям Я. Я. Этингера: «...в дачном поселке внезапно появились командиры Красной Армии. Они зашли к нам на дачу и стали всячески нас успокаивать: «Дела идут хорошо. Наши взяли Варшаву и Кенигсберг. Красная Армия скоро будет в Берлине. Вам никуда не надо уезжать». Как потом выяснилось, это были переодетые в советскую военную форму немецкие десантники; говорили они на безупречном русском языке. Они воспрепятствовали нашему с отцом возвращению в город». Л. Я. Ситерман приехал в Минск только в последних числах июня, город к этому времени уже был занят неприятельскими войсками.

Вскоре германские власти объявили о создании гетто для еврейского населения Минска, в котором оказалась и семья Лазаря Яковлевича. Здесь им сполна пришлось пережить публичные издевательства и унижения. Вот как это описано в «Черной книге», подготовленной И. Эренбургом и В. Гроссманом: «...Комендантом лагеря и одновременно хозяином над гетто был назначен белогвардеец Городецкий — предатель, насильник, убийца... Из Минска не успел эвакуироваться один из крупнейших специалистов БССР, доктор медицинских наук профессор [Л. Я.] Ситерман. Как только Городецкому в гестапо стало известно его местопребывание, начались издевательства над профессором. Городецкий врывался к нему в квар-

тиру, забирал все, что хотел, избивал старика. К профессору [Л. Я.] Ситерману приезжали гестаповцы, забирали его с собой, заставляли работать на черных, тяжелых работах — производить руками уборку выгребных ям и уборных. В октябре 1941 года [Л. Я.] Ситермана поставили в уборной с лопатой в руках и так сфотографировали. Его однажды заставили стать на четвереньки посреди площади в гетто, положили на спину футбольный мяч и сфотографировали. Через несколько дней за ним приехали на легковой машине и увезли, родным сказали «на консилиум». Больше профессора Л. Я. Ситермана никто не видел...».

Так трагически закончилась жизнь талантливого ученого и педагога. Однако доброе имя Лазаря Яковлевича Ситермана не погибло, оно живет в его монографиях и статьях, методиках лечения, а главное, оно осталось жить в сердцах спасенных им людей.

Использованная литература

1. Ситерман Лазарь Якаўлевіч // Беларуская энцыклапедыя: у 18 т. / Рэдкал.: Г. П. Пашкоў [і інш.].— Мінск, 2002.— Т. 14.— С. 425.
2. Ситерман Лазарь Яковлевич // Белорусская ССР: краткая энциклопедия: в 5 т. / Редкол.: И. П. Шамякин [и др.].— Минск, 1981.— Т. 5. Биографич. справочник.— С. 576.
3. Этингер Я. Я. Это невозможно забыть: Воспоминания / Я. Я. Этингер; ред. О. А. Зимарин.— М., 2001.
4. Значинская Н. Ф., Мальковец М. В., Пересада А. Н. Заведующие кафедрами и профессора Минского медицинского института (1921—1996): Биографич. справочник.— Минск, 1999.
5. Кульпанович О. А. История медицины Беларуси в биографиях ее врачей. XVII—XX вв.: биобиблиографич. справочник от А до Я: 2000 биографий врачей.— Минск, 2011.
6. Шишко Е. И., Ключарев А. А., Кубарко А. И. Минский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт (к 70-летию).— Минск, 1991.
7. Черная книга / Под ред. В. Гроссмана, И. Эренбурга.— М., 2015.— С. 138.
8. Беляцкий Д. П. // Сов. здравоохранение.— 1974.— № 9.— С. 44—49.
9. Стахович А. // Сов. Белоруссия.— 1939.— 24 дек.— С. 2.
10. Фонды Музея истории медицины Беларуси ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека».

Поступила 09.09.15.

Адрес для корреспонденции:

Шумин Николай Сергеевич.
Музей истории медицины Беларуси.
220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 28; сл. тел. (8-017) 226-39-50.

Мудрые мысли знаменитых врачей



... предпочитаю из писателей Толстого, из врачей — Захарьина.

А. П. Чехов

Если верно, что гений есть терпение, сосредоточенность и усидчивость в работе, то всеми этими свойствами обладал Г. А. Захарьин.

В. Ф. Снегирёв

ЗАХАРЬИН ГРИГОРИЙ АНТОНОВИЧ (1829—1897)

- ♦ Без терапии клиника сводилась бы к созерцанию смерти.
- ♦ Болезни нельзя знать, не зная здорового состояния.
- ♦ Болезнь не есть нечто чуждое организму, а тот же организм, лишь живущий в других условиях, чем те, в которых он живет в своем нормальном состоянии, — состоянии здоровья.
- ♦ В деле врачебного образования клиника занимает важнейшее место. Такое же место занимает она, такое же значение имеет и в медицине, как в науке.
- ♦ Верность воззрений, ясность понимания — первое условие успешной деятельности.
- ♦ Врач должен быть независим не только как поэт, как художник, но выше этого, как деятель, которому доверяют самое дорогое — здоровье и жизнь.
- ♦ Врач есть хранитель здоровья, и поэтому делай все и вся так, как он указывает.
- ♦ Главное правило при назначении лечения — то же, что и при других клинических занятиях, то есть соблюдение метода и индивидуализирования.

♦ Если невозможно требовать от каждого врача, чтобы он также виртуозно владел всеми специальными терапиями, как каждый терапевт-специалист своею специальной терапией, то, как наименьшее, можно и должно требовать, чтобы каждый врач знал, где и когда нужна та или другая специальная терапия, как он знает, где и когда нужно то или другое аптечное средство.

♦ Измени обстановку, измени деятельность, измени образ жизни, если хочешь быть здоровым.

♦ Истинный, действительно врачебный совет есть лишь тот, который заключает в себе не только план лечения, но и ознакомление больного с причинами, поддерживающимися в его образе жизни.

♦ История медицины свидетельствует, что периоды увлечения лекарствами сменяются периодами терапевтического нигилизма.

♦ Клиническая лекция должна быть образцом правильной методики и индивидуализирующей клиники. И чем более она отличается от главы учебника, тем более она имеет право называться клинической лекцией.

♦ Клиническая лекция есть верное и полное отражение деятельности клинициста, она воплощает врачебную практику.

♦ Наука — высшее здравомыслие, не может противоречить простому здравому смыслу, который предписывает брать из массы данных лишь нужные, то есть прибегать к тем методам исследования, которые действительно необходимы для решения поставленной задачи.

♦ Область медицины обширна, как сама жизнь, неправильности которой вызывают болезни.

♦ Первое условие всякого успешного лечения — удовлетворить требованиям гигиены.

♦ Плох тот врач, после посещения которого больной не чувствует себя лучше.

♦ Победоносно спорить с недугами масс может лишь гигиена. Самый успех терапии возможен лишь при соблюдении гигиены... Понятно поэтому, что гигиенические сведения необходимее, обязательнее для каждого, чем знание болезней и их лечения. Одним из важнейших, если не важнейшим, предметом деятельности всякого практического врача является распространение гигиенических или санитарных норм среди населения.

- ♦ *Смелая терапия может творить чудеса.*
- ♦ *Умение выбора минеральных вод и знание техники их применения вырабатывается в клинике исходя из полного диагноза болезни, с возможностью оценить результаты употребления.*
- ♦ *Усвоение слушателями метода и умения индивидуализировать должно быть главной целью преподавания. Кто усвоил метод и навык индивидуализировать, тот найдется и во всяком новом для него случае.*
- ♦ *Факультетская клиника внутренних болезней есть первая и вместе с тем общая клиника, которую встречает учащийся; она есть истинная клиничес-*

кая школа медицинского факультета. Отсюда ее важное значение: в ней полагается основание тому, чем будет врач, каким он образуется.

- ♦ *Чем зрелее практический врач, тем более он понимает могущество гигиены и относительную слабость лекарственной терапии.*

- ♦ *Чем правильнее предсказание, чем более оно подтверждается дальнейшим наблюдением, тем увереннее в себе врач, тем менее колеблется, тем решительнее действует, тем более становится истинным практическим врачом*

Подготовил В. С. Улащик.

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Соломай Т. В. Актуальные вопросы организации проведения текущих и генеральных уборок в лечебно-профилактических организациях / Т. В. Соломай // Главврач.— 2014.— № 9.— С. 58—61.

Тонко О. В. Оценка внешней среды онкологического стационара как фактора риска развития инфекции у пациента / О. В. Тонко, А. Ю. Логинова, Н. Д. Коломиец // Анализ риска здоровью.— 2015.— № 1.— С. 28—35.— Библиогр.: 8 назв.

Ханенко О. Н. Эпидемиология и профилактика инфекционных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи / О. Н. Ханенко, Н. Д. Коломиец, О. В. Тонко // Мир медицины.— 2015.— № 3.— С. 17—19.

Чернявская О. П. Основные дезинфекционные мероприятия по профилактике внутрибольничных инфекций (ВБИ). Современное состояние проблемы / О. П. Чернявская, В. А. Царенко, Н. З. Осипова // Дезинфекционное дело.— 2012.— № 1.— С. 13—17.

Эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в учреждениях родовспоможения / А. В. Любимова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.— 2014.— № 1.— С. 15—18.

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

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение”(Минск), № 12 2015 г.
Рецензируемый научно-практический журнал
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Регистрирующий орган:
Министерство информации Республики Беларусь
Учредитель
Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор
Абаев Юрий Кафарович
Редакция
Вронская Т. П. (информация, реклама)
Гелжец Н. Ф. (верстка)
Бильдюк Е. М., Лоскутова С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)
Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:
для организаций – 749122,
для индивидуальных подписчиков – 74912,
Цена: свободная

Подписано в печать 30.11.2015.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,4
Тираж 1782 экз. Зак. 1856

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

Типография:
Республиканское унитарное предприятие
“Издательство “Белорусский Дом печати”
ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

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