

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



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

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

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

Исполняющий обязанности главного редактора

Юрий Кафарович АБАЕВ

Редакционная коллегия:

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

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

Е. Л. БОГДАН	С. П. РУБНИКОВИЧ
Н. И. БОЯРСКАЯ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Л. Н. КЕДА	И. О. СТОМА
Е. Н. КРОТКОВА	А. Н. ЧУКАНОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 10(907)/2022

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



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

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

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

Acting Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

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

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

E. L. BOGDAN	S. P. RUBNIKOVICH
N. I. BOYARSKAYA	A. V. SIKORSKIY
M. L. VISHNEVETSKY	V. A. SNEZHITSKIY
M. A. GERASIMENKO	A. G. STAROVOYTOV
L. N. KEDA	I. O. STOMAA. V. SUKALO
E. N. KROTKOVA	A. N. CHUKANOV
N. N. KUDENCHUK	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	

От редакции

Врачевание, совесть и милосердие 4

Организация здравоохранения,
гигиена и эпидемиология

Анисько Л. А., Рогачева Т. А., Карпов И. А.

Совершенствование подходов к серологической диагностике коронавирусной инфекции 5

Курчин В. П., Курченков А. Н., Евмененко А. А.,

Левин Л. Ф. Рак легкого в Республике Беларусь: изменения структуры основных гистологических типов и выживаемости пациентов (1997—2018 гг.) 10

Шепетько Н. М., Дзюбченко Е. В., Драер Ю. А.

Анализ детской ожоговой травмы в г. Минске за период 2004—2021 гг. 17

Лекции и обзоры

Устинович Ю. А. Некротический энтероколит

в практике врача-неонатолога: современные взгляды, решения 24

Обмен опытом

Матюкевич М. Ч. Электрокардиографические предикторы прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий 31

Мартынов Е. П., Шмак А. И., Ерзинкян Ф. В., Котов А. А., Медведева А. С., Евмененко А. А., Отченаш С. В. Отдаленные результаты хирургического и комплексного лечения с использованием неoadъювантной и адъювантной химиолучевой терапии при резектабельном раке поджелудочной железы 38

Алексейчик С. С. Хирургическое лечение тяжелых деформаций переднего отдела стопы при ревматоидном артрите 46

В помощь практическому врачу

Романова И. С., Кожанова И. Н., Чак Т. А.

Холина альфосцерат в лечении неврологических нарушений 52

Случаи из практики

Сорока Н. Ф., Григорчук И. П., Сирош О. П.

Антитела к Ku-антигену у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани 60

В свободный час

Мудрые мысли знаменитых врачей. 72

Школа молодого ученого

Селье Г. Почему люди занимаются наукой? 73

Editorial note

Healing, Conscience and Mercy

Public Health Organization,
Hygiene and Epidemiology

Anisko L. A., Rogacheva T. A., Karpov I. A.

Improvement of approaches to serological diagnosis of coronavirus infection

Kurchin V. P., Kurchankou A. M., Eumenenka A. A., Levin L. F. Lung cancer in the Republic of Belarus: trends in the structure of main histological types and survival (1997—2018 years)

Shapetska N. M., Dziubchanka Y. V., Drayer Y. A.

Analysis of burns in children in Minsk for the period from 2004 to 2021

Lectures and reviews

Ustinovich Y. A. Necrotizing enterocolitis in the

neonatologist practice: modern views and solutions

Exchange of experience

Matsiukevich M. Ch. Electrocardiographic predictors of heart failure progression in patients with atrial fibrillation

Martynov E. P., Shmak A. I., Yerzinkyan F. V., Kotov A. A., Medvedeva A. S., Evmenenko A. A., Otchenash S. V. Long-term results of surgical and complex treatment with the use of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer

Aliakseichuk S. S. Surgical treatment of severe forefoot deformities in rheumatoid arthritis

In Aid of the Practicing Physician

Romanova I. S., Kozhanova I. N., Chak T. A. Choline alfoscerate in the treatment of neurological disorders

Cases From Practice

Soroka N. F., Grigorychouk I. P., Sirosh O. P. Antibodies to Ku-antigen in patients with systemic connective tissue diseases

At Leisure Time

Wise ideas of famous doctors

The School of Young Scientist

Sel'e G. Why people do science?

ВРАЧЕВАНИЕ, СОВЕСТЬ И МИЛОСЕРДИЕ

Дорогие коллеги!

Уникальность профессионального статуса врача состоит в том, что решение вопроса о привлечении его к юридической ответственности в случаях неудачного лечения зависит не от результатов неблагоприятного исхода врачевания, а от состояния его совести в этом процессе. Если совесть была доброй (добросовестность), юридическая ответственность не наступит, если недоброй (недобросовестность) — будет инициирован процесс наказания. Но что законодатель понимает под совестью, доброй совестью и недоброй совестью? Как и кем эти нравственные категории разграничиваются при принятии юридически значимых решений для судьбы и репутации врача? Попытка найти ответы на эти вопросы в правовых документах окажется безрезультатной и это естественно, поскольку категории «совесть», «добро», «зло» определены гораздо раньше, чем сформировалось законодательство, и определены вовсе не правоведами.

Когда законодательные акты и юридические словари не могут дать ответ на поставленные вопросы, приходится обращаться к словесным истокам интересующих понятий (лингвистический, этимологический, смысловой анализ). Традиционно к ним относится «Толковый словарь» В. Даля, где совесть определена как «нравственное сознание, нравственное чутье или чувство в человеке; внутреннее сознание добра и зла; тайник души, в котором отзывается одобрение или осуждение каждого поступка; способность распознавать качество поступка; чувство, побуждающее к истине и добру, отвергающее ото лжи и зла; невольная любовь к добру и к истине; прирожденная правда, в различной степени развития». Последняя фраза «прирожденная правда, в различной степени развития» подчеркивает представление о совести как о врожденном качестве человека, но проявляющемся в жизни в зависимости от степени ее развития.

Что означает добрая совесть? И какой, кроме доброй, может быть совесть? Для ответа на эти вопросы нет источника более авторитетного, чем Священное Писание. Если закон человеческий свидетельствует только о добросовестности и недобросовестности, то Закон Божий указывает на целую палитру состояний совести от ее отсутствия (сожженная) до максимальной силы (добрая): сожженная, порочная, запятнанная, проснувшаяся, немощная, чистая, добрая. Достижение доброй совести — плод серьезных трудов человека над собой, результат интеллектуального и, прежде всего, духовного развития личности. Поэтому корректна позиция законодателя, предъявляющего к врачу требование не столько доброй совести (труднодостижимое качество), сколько недопустимости недобросовестности в профессиональной деятельности. Однако приведенные факты достаточно умозрительны с точки зрения оценки врачебных действий в ситуации, когда нужно принимать юридическое решение по конфликтному случаю оказания медицинской помощи. Практика требует формулировки подходящих для правовой квалификации действий и понятных признаков проявления доброй совести врача либо отсутствия совести недоброй.

Закон дает девять признаков доброго сердца человека (понятия сердце и совесть, начиная с эпохи Нового Завета, являются синонимами), к которому не могут быть предъявлены претензии ни одним самым строгим законом человеческим — это «любовь, радость, мир, долготерпение, благость, милосердие, вера, кротость, воздержание» (Гал. 5:22). Если их применить к врачу, то это человек, любящий своих пациентов и коллег, дающий радость окружающим и умеющий радоваться жизни сам, бесконфликтный, долготерпеливый, скромный, кроткий, милосердный. На таких нет закона извне, то есть не может быть человеческого осуждения и наказания. Их нравственная максима человеческого и профессионального поведения намного превосходит как установленный законом человеческим минимум гуманности, так и сложившееся в обществе традиционное представление о гуманности медика.

Оптимум доброй совести врачующего хорошо известен — это милосердие. Истинное милосердие весьма редкое в своей сути божественное качество человека. Именно поэтому самые главные и последние заветные нам Богочеловеком в Его Нагорной проповеди слова были: «Итак, будьте милосерды, как и Отец ваш милосерд» (Лк. 6:36). Понимая надчеловечность происхождения истинного милосердия, еще Гиппократ говорил о том, что из представителей всех искусств (наук) именно врач наиболее близок к богам.

Возвращаясь к вопросу о том, по какому критерию можно сделать вывод о наличии добросовестности в конкретных профессиональных действиях врача, можно ответить кратко — по критерию наличия в них признаков милосердия. Это будет юридически корректно, ибо милосердие всегда было и будет ключевым гуманистическим признаком врачебной профессии. Именно милосердие через категорию добросовестности возведено законодателем в ранг основного правового критерия безупречной профессиональной медицинской деятельности.

С уважением,
профессор



Ю. К. Абеев



Л. А. АНИСЬКО¹, Т. А. РОГАЧЕВА¹, И. А. КАРПОВ²

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь,
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Иммунохимические методы диагностики нашли широкое применение в диагностике инфекционных заболеваний. С приходом пандемии COVID-19 большинство производителей диагностических тест-систем также стали выпускать диагностикумы к различным маркерам вируса с использованием иммунохимических методов (иммуноферментный анализ, иммунохроматография, хемилюминесценция).

Цель исследования. Оценка диагностической ценности имеющихся тест-систем по выявлению антител к различным антигенам и в различных форматах к вирусу SARS-CoV-2.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», исследуемым материалом послужили сыворотки крови пациентов с COVID-19 и сотрудников больницы (N-1511).

Результаты. При тестировании сывороток крови на антитела к различным антигенным детерминантам вируса SARS-CoV-2 (S- и NP-Ag) значительно чаще и в большем количестве определялись антитела к S-Ag, чем к NP. Количественное определение антител к S-Ag вируса SARS-CoV-2 показало, что содержание антител в количестве более 1000 Вау/мл в 82 % случаев наблюдалось у лиц с комбинированным иммунитетом (поствакцинальным и постинфекционным).

Заключение. Для проведения скрининговых исследований с диагностической и эпидемиологической целью на коронавирусную инфекцию наиболее оптимальным является использование тест-систем на суммарные антитела. При отсутствии данных тест-систем можно ограничиться только IgG к S- Ag вируса SARS-CoV-2. Для оценки напряженности поствакцинального или постинфекционного иммунитета к возбудителю КВИ — количественный тест с учетом эпидемиологического анамнеза.

Ключевые слова: COVID-19, иммуноферментный анализ, антитела к S-Ag SARS-CoV-2.

Immunochemical diagnostic methods are widely used in the diagnosis of infectious diseases. Since beginning COVID-19 pandemic most manufacturers of diagnostic test systems also began to produce diagnostic kits for various markers of the virus with using immunochemical methods (enzyme immunoassay, immunochromatography, chemiluminescence).

Objective. To assess the diagnostic value of the available test systems for the detection of antibodies to various antigens and in various formats to the SARS-CoV-2 virus

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Minsk clinical infectious disease hospital, the test material was the blood sera of patients with COVID-19 and hospital staff (N-1511).

Results. When testing blood sera for antibodies to various antigenic determinants of the virus SARS-CoV-2 (S and NP-Ag) a greater number of positive samples for antibodies to S-Ag were found. Quantification of antibodies to S-Ag of the SARS-CoV-2 virus showed that the content of antibodies in an amount of more than 1000 Вау/мл in 82 % of cases was observed in persons with combined immunity (post-vaccination and post-infection).

Conclusion. Screening studies for diagnostic and epidemiological purposes for coronavirus infection are optimally performed using test systems for total antibodies. In the absence of these test systems, limit yourself to IgG to S-AG virus SARS-CoV-2. To assess the intensity of post-vaccination or post-infection immunity to the causative agent of COVID-19 to use a quantitative test taking into account the epidemiological anamnesis.

Key words: COVID-19, enzyme immunoassay, SARS-CoV-2 S-Ag antibodies.

HEALTHCARE. 2022; 10: 5—9.

IMPROVEMENT OF APPROACHES TO SEROLOGICAL DIAGNOSIS OF CORONAVIRUS INFECTION.

L. A. Anisko, T. A. Rogacheva, I. A. Karpov

Определение специфических антител (АТ) к иммунологически значимым антигенам (АГ) многочисленных возбудителей инфекционных заболеваний имеет большое значение по ряду причин, основными из которых являются диагности-

ка этиологии острых первичных инфекций или обострение хронических (IgM) и оценка напряженности постинфекционного или поствакцинального иммунитета (IgG). Основным методом для этих целей является иммунохимический анализ (ИХА).

Принцип иммунохимических методов лабораторной диагностики основан на образовании и выявлении комплекса «антиген + специфические к нему антитела» (АГ+АТ). В состав тест-системы входит известный компонент — АГ или АТ, в биологическом материале определяется наличие или отсутствие второго специфического к нему маркера. Способ выявления комплекса «АГ+АТ» отражен в названии метода: иммунохроматографический — по наличию цветной полосы в тестовой зоне (экспресс-тесты); иммуноферментный анализ (ИФА) — по изменению окраски субстратного раствора, в состав которого входит хромоген (исходно бесцветное вещество), разлагающийся при наличии комплекса «АГ+АТ» с появлением окраски, интенсивность которой прямо пропорциональна количеству определяемого маркера; иммунохемилюминесцентный — по наличию и выраженности специфического свечения (излучения), величина которого также имеет прямо пропорциональную зависимость от количества образовавшегося комплекса.

Для лабораторной диагностики коронавирусной инфекции (КВИ) применяют все указанные варианты иммунохимических методов выявления АТ к вирусу SARS-CoV-2, основным из которых является ИФА, обладающий высокой специфичностью и чувствительностью. В настоящее время АТ к возбудителю КВИ определяют к внутреннему нуклеокапсидному (NP) и поверхностному S-белкам (АТ-NP, АТ-S) классов IgA, IgM и IgG в качественном тесте или их совокупность — АТ суммарные (общие, тотальные). Применяют количественные тесты для определения IgG к S-белку, в состав которых входят калибраторы, содержащие заведомо известное количество IgG в международных единицах — BAU/мл (binding antibody units — «единицы связывающих антител»), принятые ВОЗ в качестве единого стандарта.

После объявления ВОЗ о начале пандемии КВИ 11 марта 2020 г. прошло более 2 лет. Диагностические тест-системы на основе ИФА по выявлению АТ к вирусу SARS-CoV-2 были разработаны довольно быстро и внедрены в лабораторную практику.

Целью настоящего исследования является оценка диагностической ценности имеющихся тест-систем по выявлению антител к различным антигенам и в различных форматах к вирусу SARS-CoV-2.

Материал и методы

Исследуемым материалом послужили образцы сывороток крови пациентов и сотрудников инфекционной клиники для взрослого населения г. Минска.

Для выявления иммуноглобулинов IgM и IgG к возбудителю КВИ с помощью ИФА использовали следующие тест-системы: «ИФА-SARS-CoV-2-NP-IgM» и «ИФА-SARS-CoV-2-NP-IgG» (УП «ХОПИБОХ НАН Беларуси»); «ИФА-IgM-SARS-CoV-2» и «ИФА-IgG-SARS-CoV-2» (ООО «Альгимед Техно», Беларусь); «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ», «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG-RBD-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты и обсуждение

Определение IgM и IgG к возбудителю КВИ методом ИФА в инфекционной клинике для взрослого населения г. Минска было начато в июне 2020 г. Следует отметить, что иммуноферментные тест-системы предназначались для выявления АТ как к нуклеокапсидному белку вируса SARS-CoV-2 (АТ-NP) (белорусского производства), так и к полномерному поверхностному S-антигену (АО «Вектор-Бест»).

В августе 2022 г. появилась возможность оценивать количество IgG к полномерному тримеризованному гликопротеину S (включая RBD-рецепторсвязывающий домен) вируса SARS-CoV-2 в международных единицах стандарта ВОЗ (BAU/мл) с помощью диагностического набора «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ». Согласно информационному письму производителя тест-системы (июнь 2021), по предварительным данным вируснейтрализующей активностью обладали сыворотки крови с концентрацией IgG 150 BAU/мл и выше [1]. Следует отметить, что имеются коэффициенты пересчета в другие единицы содержания IgG к S-белку вируса SARS-CoV-2 из BAU/мл (например, для AU/мл — 2,6 и 0,142; Е/мл — 0,972; ЕД/мл — 1,32 и 3,2) в зависимости от производителя тест-систем.

Клинико-диагностической лабораторией (КДЛ) УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» (УЗ «ГКИБ») за 6 мес 2020 г. выполнено 9123 исследования методом ИФА на АТ (классов М и G) к вирусу SARS-CoV-2, в 2021 г. — 23 842. В течение 2021 г. обследованы 5711 человек, в том числе 3897 пациентов инфекционной клиники (табл. 1).

Таблица 1

Результаты иммуноферментных исследований на АТ к вирусу SARS-CoV-2 за 2021 г.

Сочетание результатов в 1 пробе	Всего		УЗ «ГКИБ»	
	число проб	%	число проб	%
IgM отриц., IgG отриц.	1800	31,5	978	25,1
IgM отриц., IgG полож.	1709	29,9	912	23,4
IgM полож., IgG полож.	2056	36,0	1875	48,1
IgM полож., IgG отриц.	146	2,6	132	3,4

Как видно из табл. 1, каждый пятый оказался серонегативным, у 75 % были выявлены специфические АТ к возбудителю КВИ. Следует подчеркнуть, что только незначительное количество пациентов стационара (132 человека, или 3,4 %) имели IgM, среди всех обследованных это составило 2,6 %. В абсолютном большинстве положительных образцов выявлялись IgG, самый высокий процент в сыворотке крови составили как IgM, так и IgG.

Считаем, что для лабораторного подтверждения КВИ в случае необходимости рационально перейти к определению только IgG или суммарных АТ к вирусу SARS-CoV-2. По данным литературы, IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 появляются практически одновременно [2, 3].

Как было отмечено выше, в арсенале КДЛ УЗ «ГКИБ» имелись диагностические наборы по определению АТ к вирусу SARS-CoV-2 и его различным АГ — NP- или S-белку. Анализ параллельных исследований одних и тех же образцов сывороток крови на наличие АТ показал следующее: полное их совпадение наблюдалось в 39,1 % случаев (254 пробы), расхождение составило 61,9 % (396 образцов) (табл. 2).

Из общего числа параллельных исследований (650 образцов) серонегативных образцов по двум видам специфических АТ к возбудителю КВИ выявлены 86 (13,2 %). IgM при отсутствии IgG выявлены всего в 10 пробах, из них в 8 образцах сыворотки крови определялись IgM только АТ-S.

Из общего числа анализируемых параллельных результатов серопозитивных образцов по

какому-либо виду АТ (всего 564) выявлены IgG к S-АГ в 554 (98,2 %), в то время как АТ-NP только в каждой третьей — 208 (36,9 %) проб. Кроме того, сравнение уровня позитивности по данным двум разновидностям АТ к возбудителю КВИ (по коэффициенту позитивности) показало значительно более высокие уровни АТ-S, чем АТ-NP (КП — отношение оптической плотности (ОП) пробы к критической ОП).

Таким образом, АТ к полномерному S-белку вируса SARS-CoV-2 раньше появлялись и дольше циркулировали, поэтому считаем, что предпочтительнее использовать диагностические наборы на АТ к S-АГ возбудителя КВИ.

С августа 2021 г. в диагностический процесс УЗ «ГКИБ» было внедрено определение АТ класса G к возбудителю КВИ в международных единицах (BAU/мл). За период 08.2021—12.2021 было выполнено 540 количественных исследований образцов сыворотки крови, в основном сотрудников клиники. Количество АТ к S-белку вируса SARS-CoV-2 варьировало в диапазоне от 0 до 26 000 BAU/мл. При проведении анализа количественного выражения данных антител установлено, что в 93,7 % случаев результат оказывался положительным, из них почти треть имела концентрацию антител более 1000 BAU/мл (табл. 3). Следует отметить, что среди всех обследуемых лиц 51,3 % имели концентрацию антител более 300 BAU/мл.

ИФА имеет особенности, связанные с многочисленными факторами (методическими, биологическими и др.), которые могут быть причиной ложноположительного результата. В связи

Таблица 2

Сочетание результатов определения IgM и IgG к NP- и S-белкам возбудителя КВИ

АТ-NP	АТ-S	Число проб*	АТ-NP	АТ-S	Число проб**
IgM- IgG-	IgM- IgG-	86	IgM- IgG-	IgM+ IgG-	8
IgM+ IgG-	IgM+ IgG-	2	IgM- IgG-	IgM- IgG+	343
IgM- IgG+	IgM- IgG+	148	IgM- IgG+	IgM+IgG+	42
IgM+ IgG+	IgM+ IgG+	18	IgM+ IgG-	IgM+ IgG+	3

Примечание: * — совпадение результатов по 254 пробам, что составило 38 % от общего количества образцов;

** — расхождение результатов по 396 пробам, что составило 62 % от числа анализируемых образцов.

с этим предлагаем следующую интерпретацию результата оценки уровня IgG к S-белку вируса SARS-CoV-2 в BAU/мл:

- неопределенный (серая зона) — от 11 до 20,0;

- низкий — от 21 до 300;

- средний — от 301 до 1000;

- высокий — более 1000.

На сегодняшний день нет точных данных по защитному уровню IgG к S-белку вируса SARS-CoV-2. Однако производитель используемой нами тест-системы предлагает ориентировочную градацию по количеству антител (в BAU/мл):

- от 0 до 10 — результат отрицательный, АТ не выявлены;

- от 11 до 79 — вируснейтрализующий эффект низкий (принимается решение о вакцинации);

- от 80 до 149,9 — вируснейтрализующий эффект действует только в 50 % случаев (контроль в динамике);

- более 150 — вируснейтрализующая активность ярко выражена в 100 % случаев (достаточный уровень для защиты, вакцинация не требуется);

- 500 и более — выработан максимальный уровень антител (вакцинация не требуется).

Наличие антител IgG подразумевает определенную защиту организма и меньшую вероятность заболевания в ближайшее время или тяжелых осложнений при инфицировании SARS-CoV-2.

Из общего числа анализируемых количественных результатов на AT-S IgG к возбудителю КВИ (540 проб) положительными (более 21 BAU/мл) оказались 499 образцов (93,7 %), в то время как отрицательными — всего 34 (6,3 %).

Все лица с отрицательными результатами на антитела IgG к S-белку вируса SARS-CoV-2 за период пандемии не имели подтвержденного случая заболевания в прошлом и в абсолютном большинстве (97 %) не вакцинированы. Среди данной группы лиц только 1 человек был привит полным курсом двух различных вакцин

(Спутник V и Sinofarm), но гуморальный иммунитет так и не был сформирован.

Как видно из табл. 3, с низким уровнем IgG (21—300 BAU/мл) оказались 222 (41,1 %) человека; со средним (301—1000 BAU/мл) и с высоким (более 1000 BAU/мл) — 126 (23,3 %) и 151 (28 %) человек соответственно. Следует отметить, что, исходя из рекомендаций производителя тест-системы, максимальный уровень (более 500 BAU/мл) был определен у 211 (39,1 %) лиц среди всех обследованных.

У группы лиц с низким содержанием антител (21—300 BAU/мл) преобладали вакцинированные лица, которые ранее не болели инфекцией COVID-19 (109 человек, или 49,1 %), чуть меньшую долю составили лица, ранее перенесшие COVID-19, но не вакцинированные (93, или 41,9 %). Также в данной группе были лица, перенесшие инфекцию в комбинации с вакцинацией (13, или 5,9 %). Оказалось 7 (3,2 %) пациентов, не имевших данных о перенесенной инфекции и не вакцинированных.

Среди лиц со средним уровнем содержания AT-S IgG к возбудителю КВИ (300—1000 BAU/мл) преобладали лица, перенесшие инфекцию в комбинации с вакцинацией (61 человек, или 48,4 %); ранее перенесшие инфекцию COVID-19, но не вакцинированные составили 36 (28,6 %) человек, вакцинированных лиц, которые ранее не болели инфекцией COVID-19, оказалось 29 (23 %).

Анализ пациентов, у которых выявлено высокое содержание данных антител, показал, что 82 % (124 человека) были и вакцинированные, и переболевшие, 7 % (10 лиц) — только вакцинированные, 11 % (17 человек) — переболевшие (рис. 1).

Таким образом, комбинированный иммунитет по интенсивности выработки антител оказался наиболее высоким. Что подтверждает необходимость вакцинации, в том числе и лиц, перенесших инфекцию COVID-19.

Также были проведены исследования 40 образцов сыворотки крови у пациентов

Таблица 3

Результаты количественного определения IgG к S-белку вируса SARS-CoV-2

Уровень АТ	AT-S, BAU/мл	Число проб	%
Отрицательный	Менее 10	34	6,3
Положительный неопределенный	11—20	7	1,3
Положительный низкий	21—300	222	41,1
Положительный средний	301—1000	126	23,3
Положительный высокий	Более 1000	151	28,0

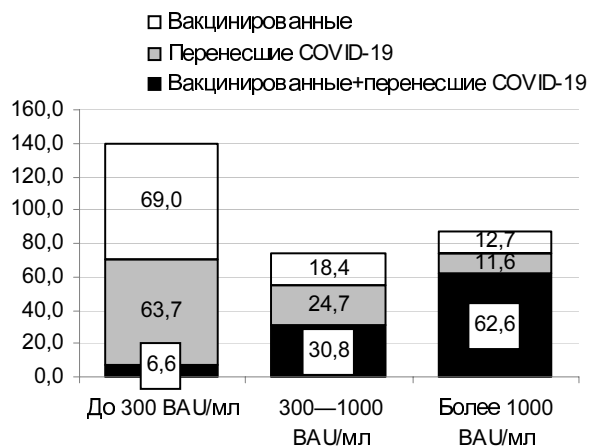


Рис. 1. Количество антител к S-АГ SARS-CoV-2 в зависимости от статуса

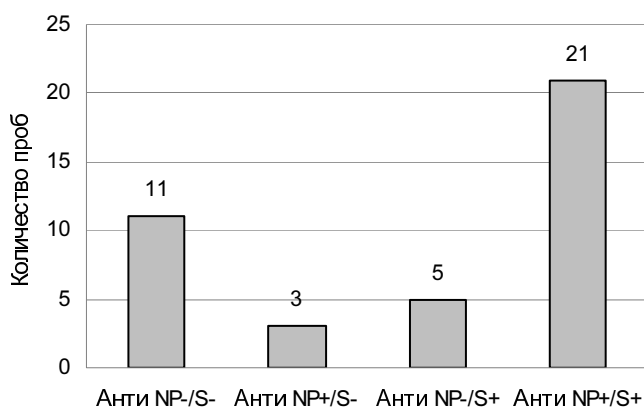


Рис. 2. Результаты определения спектра антител у пациентов с COVID-19

с COVID-19 с использованием тест-системы ИФА, позволяющей одновременно определять АТ класса G к NP- и S-АГ («SARS-CoV-2 IgG спектр-ИФА-БЕСТ»). В 21 образце АТ определяли как к NP-, так и к S-АГ возбудителя КВИ, в 5 пробах IgG выявлены только к S-белку, в 3 — только к NP-АГ SARS-CoV-2 (рис. 2); 11 сывороток оказались серонегативными по обоим спектрам АТ.

Таким образом, в настоящее время в связи с накопившимися практическими результатами и теоретическими знаниями о КВИ нужно более обоснованно подходить к проведению исследований на АТ к вирусу SARS-CoV-2. Считаем, что для скрининговых исследований с диагностической целью необходимо перейти к определению только суммарных АТ (при наличии диагностических тест-систем), при их отсутствии возможно ограничиться только IgG к S-АГ вируса SARS-CoV-2 качественно. Для оценки напряженности поствакцинального или постинфекционного иммунитета к возбудителю КВИ стоит применять количественный тест с учетом эпидемиологического анамнеза.

Контактная информация:

Анисько Людмила Александровна — к. м. н., доцент, зав. клинко-диагностической лабораторией, главный внештатный специалист лабораторной диагностики комитета по здравоохранению Мингорисполкома.

Городская клиническая инфекционная больница.
Ул. Кропоткина, 76, 220002, г. Минск.
Сл. тел. + 375 29 323-11-89.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. А. А., Т. А. Р.
Сбор и обработка материала: Л. А. А., Т. А. Р.
Написание текста: Л. А. А., Т. А. Р.
Редактирование текста: И. А. К.

Конфликта интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dorigatti I., Lavezzo E., Manuto L. et al. SARS-CoV-2 antibody dynamics and transmission from community-wide serological testing in the Italian municipality of Vo'. *Nat. Commun.* 2021; 12: 4383.
2. Li Z. et al. Development and clinical application of a rapid IgM/IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J. Med. Virol.* 2020; 92(9): 1518—24.
3. Амвросьева Т. В. и др. Показатели гуморального иммунитета у пациентов с COVID-19. *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* 2020; 17(4): 437—43.

REFERENCES

1. Dorigatti I., Lavezzo E., Manuto L. et al. SARS-CoV-2 antibody dynamics and transmission from community-wide serological testing in the Italian municipality of Vo'. *Nat. Commun.* 2021; 12: 4383.
2. Li Z. et al. Development and clinical application of a rapid IgM/IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J. Med. Virol.* 2020; 92(9): 1518—24.
3. Amvros'eva T. V. i dr. Indicators of humoral immunity in patients with COVID-1. *Ves. Nats. akad. navuk Belarusi. Ser. med. navuk.* 2020; 17(4): 437—43. [(in Russian)]

Поступила 01.07.2022.

Принята к печати 20.07.2022.

В. П. КУРЧИН, А. Н. КУРЧЕНКОВ, А. А. ЕВМЕНЕНКО, Л. Ф. ЛЕВИН

РАК ЛЕГКОГО В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ОСНОВНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ (1997—2018 гг.)

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Выявить изменения в структуре гистологических типов рака легкого и определить динамику выживаемости пациентов за период с 1997 по 2018 г.

Материал и методы. В исследование были включены все пациенты, жители Беларуси, с диагнозом рака легкого, установленным в период с 1990 по 2018 г., зарегистрированные в национальном канцер-регистре (код по Международной классификации болезней ICD-10: C33—C34). Демографические переменные включали пол, возраст и местность проживания (городская или сельская). Гистологические типы рака легкого классифицированы в соответствии с морфологическими кодами: плоскоклеточный рак (8050—8078, 8083—8084) и аденокарцинома (8140, 8211, 8230—8231, 8250—8260, 8323, 8480—8490, 8550—8551, 8570—8574, 8576). Распространенность опухоли оценивали по стадиям I—IV или учитывали как неизвестную. Количество случаев рака легкого представлялось в виде абсолютных значений и грубых интенсивных показателей на 100 000 населения. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности рассчитывали с применением мирового стандарта (World) возрастного распределения и выражали на 100 000 населения.

Относительную 5-летнюю выживаемость рассчитывали за периоды 1991—1995, 1996—2001, 2002—2007, 2008—2013 и 2014—2017 гг. по методу таблиц дожития. При расчете ожидаемой выживаемости использован метод Ederer.

Заключение. Плоскоклеточный рак продолжает оставаться преобладающей гистологической формой рака легкого в Республике Беларусь, однако его доля за последние 20 лет снизилась с 74,8 до 46,3 %. Заболеваемость аденокарциномой легкого характеризуется восходящим линейным трендом как у мужчин, так и у женщин. Только треть выявляемых пациентов с раком легкого имеет раннюю стадию опухоли, и эта доля остается неизменной на протяжении изучаемого периода. Скрининг рака легкого с применением низкодозовой компьютерной томографии органов грудной клетки пока является единственным перспективным методом ранней диагностики рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак, 5-летняя выживаемость.

Objective. Detection of changes in the structure of histological types of lung cancer and determination of the dynamics of patient survival rate over the period from 1997 to 2018 years.

Materials and methods. The study included all patients, residents of Belarus, with a diagnosis of lung cancer, established in the period from 1990 to 2018 years, who registered in the national cancer registry (code according to the International Classification of Diseases ICD-10: C33—C34). Demographic variables included gender, age, and location (urban or rural). Histological types of lung cancer are classified according to morphological codes: squamous cell carcinoma (8050-8078, 8083-8084) and adenocarcinoma (8140, 8211, 8230—8231, 8250—8260, 8323, 8480—8490, 8550—8551, 8570—8574, 8576). Tumor prevalence was assessed by stages I—IV or considered as unknown. The number of cases of lung cancer was presented as absolute values and rough intensive rates per 100 000 population. Standardized morbidity and mortality rates were calculated using the World Standard (World) age distribution and expressed per 100 000 population.

Relative 5-year survival rate was calculated for the periods 1991—1995, 1996—2001, 2002—2007, 2008—2013 and 2014—2017 by the method of life tables. When calculating the expected survival the Ederer method was used.

Conclusion. Squamous cell carcinoma continues to be the predominant histological form of lung cancer in the Republic of Belarus, but its share has decreased over the past 20 years from 74,8 to 46,3 %. The incidence of lung adenocarcinoma is characterized by an upward linear trend in both men and women. Only a third of lung cancer patients diagnosed have an early stage of the tumor and this proportion remains unchanged throughout the study period. Screening for lung cancer using low-dose computed tomography of the chest is the only promising method for the early diagnosis of lung cancer.

Key words: lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, small cell cancer, 5-year survival.

HEALTHCARE; 2022; 10: 10—16.

LUNG CANCER IN THE REPUBLIC OF BELARUS: TRENDS IN THE STRUCTURE OF MAIN HISTOLOGICAL TYPES AND SURVIVAL (1997—2018 years)

V. P. Kurchin, A. M. Kurchankou, A. A. Eumenenka, L. F. Levin

Аденокарцинома является наиболее распространенным гистологическим типом рака легкого (РЛ) у мужчин и женщин в мире, хотя до 1990-х годов преобладал плоскоклеточный рак [1]. По данным Y. Zhang. и соавт. [2], в 17 из 24 популяций в Америке, Азии, Европе и Океании аденокарцинома у мужчин была доминирующим гистологическим типом, однако в странах Западной Европы (Словакия, Германия, Франция, Польша, Испания, Англия) преобладал плоскоклеточный рак. В целом наблюдается стабилизация заболеваемости аденокарциномой у мужчин, но продолжается рост заболеваемости у женщин [3].

Преобладание аденокарциномы среди гистологических типов РЛ обусловлено несколькими причинами. В настоящее время основная причина видится в технологических изменениях табачного производства, приводящих к увеличению доли выпускаемых сигарет с фильтром и пониженным содержанием никотина [4]. Для удовлетворения потребности в никотине курильщики вынуждены затягиваться более глубоко, что приводит к распределению табачного дыма преимущественно в периферических отделах легкого. Изменился также качественный состав табака: снизилось содержание полициклических гидрокарбонатов и увеличилась концентрация канцерогенных табакоспецифических N-нитрозаминов, которые индуцируют развитие аденокарциномы [5].

Изменению гистологического профиля РЛ может способствовать и более длительный период сохранения риска развития аденокарциномы легкого после прекращения курения по сравнению с другими гистологическими типами РЛ [6].

Смертность от РЛ во многом определяется доступностью и качеством специализированной медицинской помощи. Наряду с другими факторами, влияющими на смертность, уровень оказания медицинской помощи можно оценить по соотношению заболеваемости и смертности. При использовании стандартизованных показателей становится возможным сравнение уровня медицинской помощи в различных странах [7].

Изучение онкологической выживаемости в 71 стране показало, что самая высокая 5-летняя выживаемость при РЛ, диагностированном в 2010—2014 гг., отмечена в Японии — 32,9 % (рис. 1).

Наиболее низкие показатели зарегистрированы в Таиланде (8,6 %), Бразилии (8,6 %), Болгарии (7,7 %) и Индии (3,7 %). Данные по Беларуси в публикации не представлены [8].

Целью исследования явилось выявление изменений в структуре гистологических типов РЛ и определение динамики выживаемости пациентов в зависимости от пола, гистологического типа опухоли и стадии болезни за период с 1997 по 2018 г.

Материал и методы

В исследование включены все пациенты, жители Беларуси, с диагнозом РЛ, установленным в период с 1990 по 2018 г., зарегистрированные в национальном канцер-регистре (код по Международной классификации болезней ICD-10: C33—C34). Информация в Белорусском канцер-регистре представлена по всей популяции в стране и включает демографические данные и диагноз РЛ с учетом стадии, гистологического типа опухоли, проведенного лечения и его отдаленных результатов. Сведения о пациентах с РЛ выделены в отдельную базу данных для эпидемиологического анализа и представляют собой самые последние результаты наблюдений в канцер-регистре.

Демографические переменные включали пол, возраст и местность проживания (городская или сельская). Гистологические типы РЛ классифицированы в соответствии с морфологическими кодами: плоскоклеточный рак (8050—8078, 8083—8084) и аденокарцинома (8140, 8211, 8230—8231, 8250—8260, 8323, 8480—8490, 8550—8551, 8570—8574, 8576). Распространенность опухоли оценивали по стадиям I—IV или учитывалась как неизвестная.

Количество случаев РЛ представляли в виде абсолютных значений и грубых интенсивных показателей на 100 000 населения. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности рассчитывали с применением мирового стандарта (World) возрастного распределения и выражали на 100 000 населения.

Относительную 5-летнюю выживаемость рассчитывали за периоды 1991—1995, 1996—2001, 2002—2007, 2008—2013 и 2014—2017 гг. по методу таблиц дожития. При расчете ожидаемой выживаемости применяли метод Ederer [9].

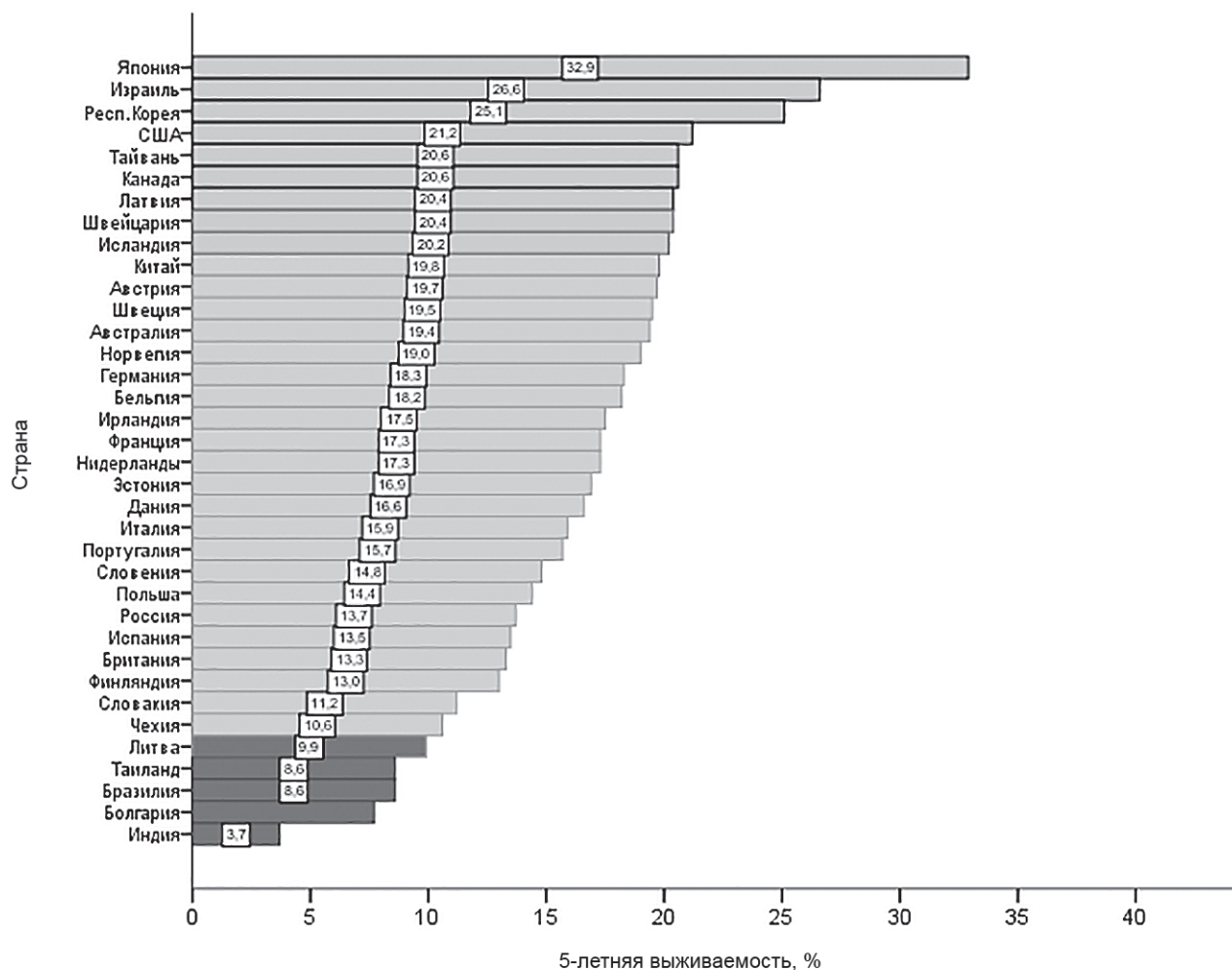


Рис. 1. Показатели 5-летней выживаемости пациентов с РЛ в разных странах [8]

Для графического отображения рассчитанных показателей использовали статистические пакеты SPSS STATISTICS 17.0 и MS Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Основными гистологическими типами РЛ, как и в других странах, являются плоскоклеточный рак (ПРЛ), аденокарцинома и мелко-клеточный рак (МРЛ), на долю которых приходится около 95 %. До настоящего времени плоскоклеточный рак остается преобладающим гистологическим типом РЛ, хотя в структуре гистологических типов РЛ за рассматриваемый период произошли существенные изменения (рис. 2). Доля ПРЛ снизилась (с 74,8 % в 1997 г. до 46,3 % в 2018 г.) на фоне увеличения долей МРЛ (с 7,4 до 18,4 %) и аденокарциномы (с 17,0 до 27,8 %). Изменения в структуре основных гистологических типов РЛ обусловлены не только соответствующими трендами в заболеваемости РЛ, но и повышением

качества морфологической диагностики МРЛ и аденокарциномы.

Заболеваемость плоскоклеточным раком с 1997 по 2008 г. демонстрировала устойчивый тренд роста, более выраженный до 2004 г.: грубый показатель заболеваемости на 100 000 населения увеличился с 12,4 в 1997 г. до 17,4 в 2004 г. (прирост составил 42,7 %), а к 2008 г. — до 19,4. В аналогичные годы стандартизованный (World) показатель составлял 9,2, 11,9 и 12,3 на 100 000 населения (рис. 3). Однако начиная с 2009 г. отмечается снижение заболеваемости ПРЛ, и этот тренд наблюдается до настоящего времени (прирост составляет 16 %).

Заболеваемость МРЛ до 2010 г. имела устойчивый тренд роста: грубый показатель увеличился с 1,3 до 6,5, а стандартизованный — с 0,7 до 2,8 на 100 000 населения. К 2017 г. после некоторого снижения показателей заболеваемости вновь достигла уровня 2010 г.

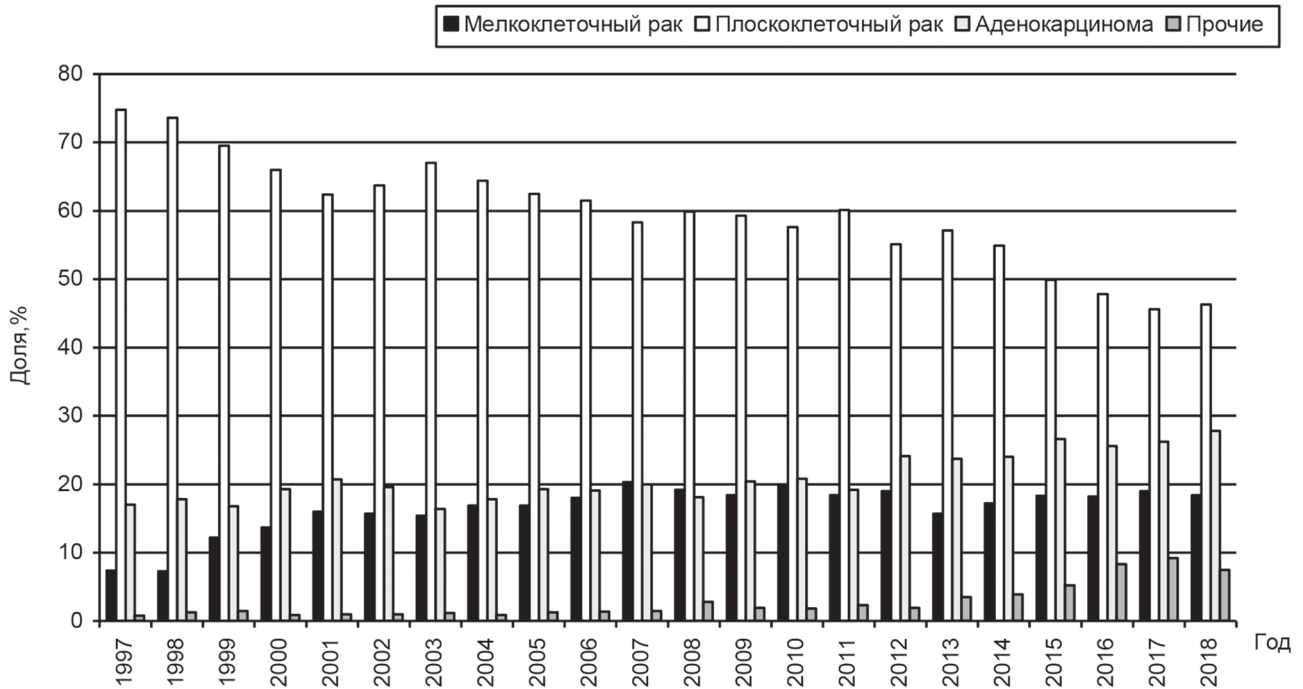


Рис. 2. Структура основных гистологических форм РЛ

Заболеваемость аденокарциномой, в отличие от других гистологических типов, характеризуется неуклонным ростом на протяжении всего рассматриваемого периода: грубый показатель увеличился с 2,8 до 9,7 на 100 000 населения, а стандартизованный — с 2,0 до 5,7 на 100 000 населения.

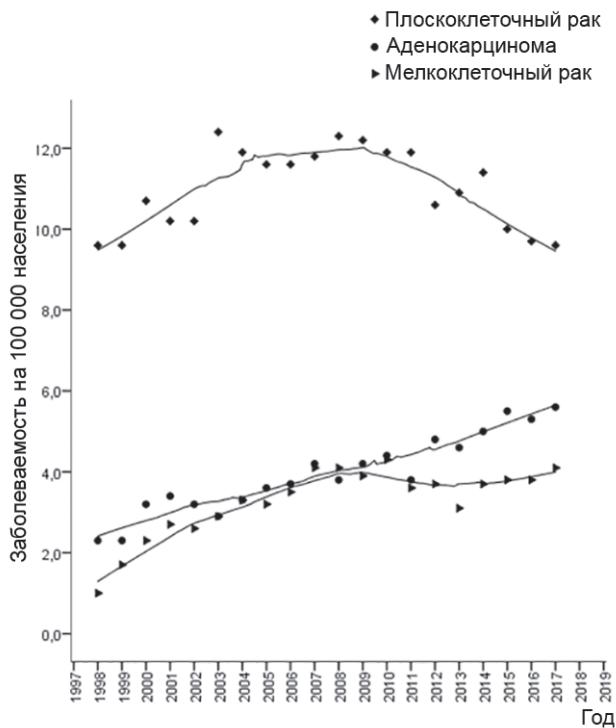


Рис. 3. Стандартизованные показатели заболеваемости основными гистологическими типами РЛ

Рассматривая тренды заболеваемости в зависимости от пола, хорошо видны различия при всех гистологических типах РЛ. При ПРЛ основной тренд обусловлен изменением заболеваемости у мужчин, в то время как у женщин отмечается незначительный прирост (рис. 4).

При МРЛ наблюдается аналогичная ситуация, за исключением более выраженного восходящего тренда заболеваемости у женщин (рис. 5).

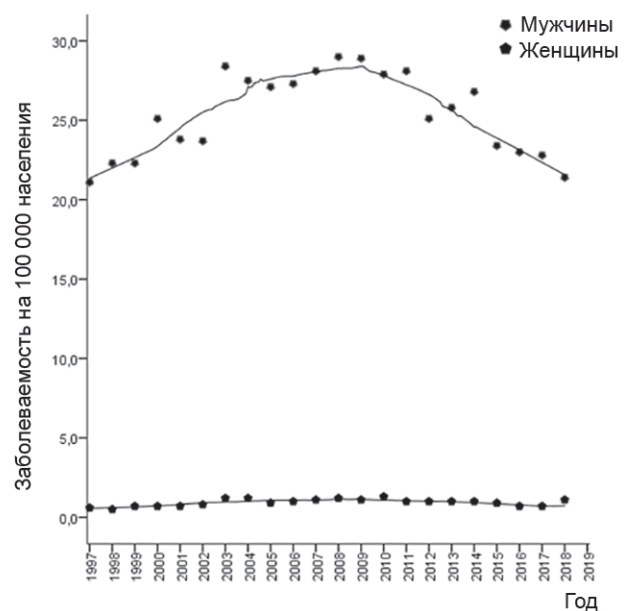


Рис. 4. Стандартизованные показатели заболеваемости ПРЛ у мужчин и женщин

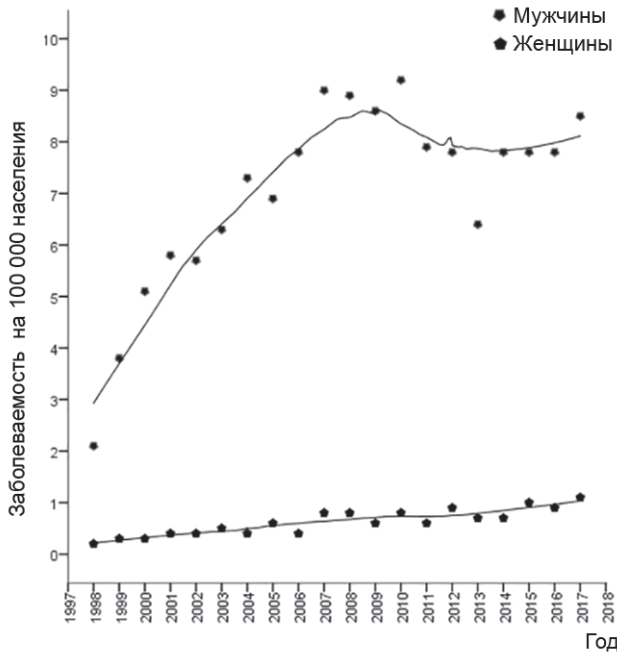


Рис. 5. Стандартизованные показатели заболеваемости МРЛ у мужчин и женщин

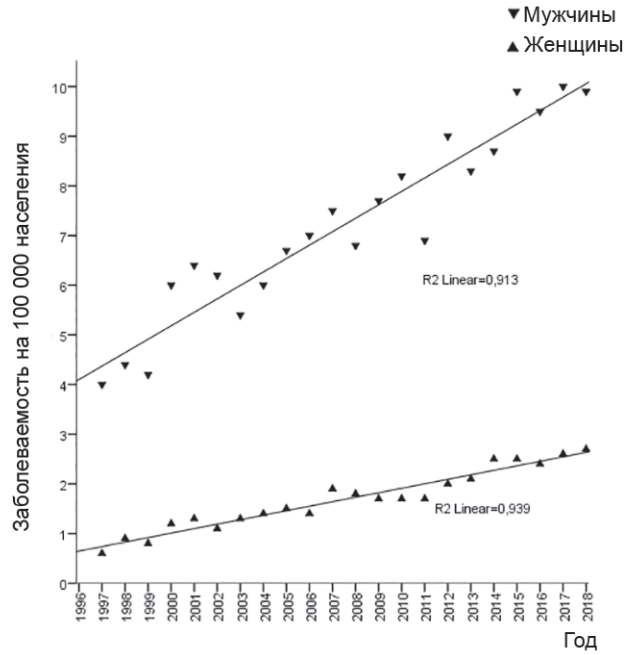


Рис. 6. Стандартизованные показатели заболеваемости аденокарциномой у мужчин и женщин [7]

При аденокарциноме наблюдается линейный восходящий тренд заболеваемости у мужчин и женщин, более выраженный у мужчин, у которых ежегодный прирост стандартизованного показателя заболеваемости (0,27 на 100 000 населения) был в 2,7 раза выше, чем у женщин (0,1 на 100 000 населения) (рис.6).

Для оценки не только тяжести течения болезни, но и качества оказания специализированной онкологической медицинской помощи населению используется такой показатель, как

отношение смертности к заболеваемости, выраженный в %. За изучаемый период этот показатель снизился с 80,0 до 70,2 %, что свидетельствует об определенных успехах в лечении РЛ (рис. 7).

Эффективность лечения РЛ в большой степени определяется частотой диагностики ранней (I—II) стадии болезни. К сожалению, в этом направлении пока не достигнуто успеха (рис. 8).

Соотношение выявленных случаев РЛ в ранней и поздней стадиях за рассматриваемый

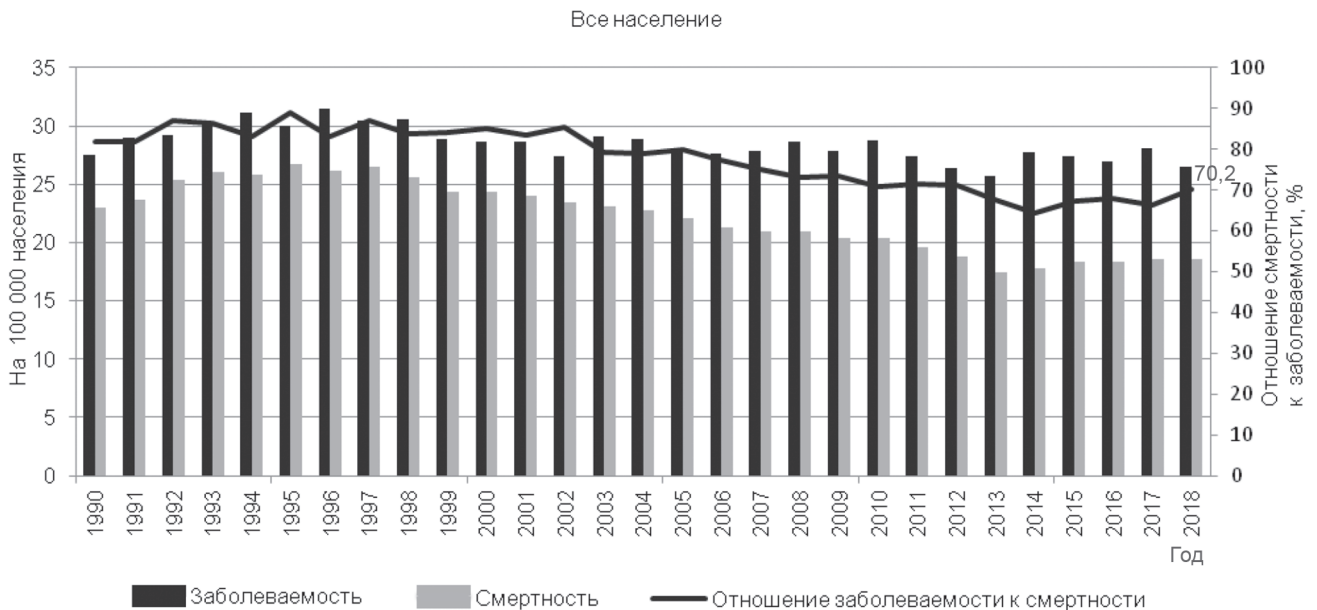


Рис. 7. Отношение смертности к заболеваемости на основе стандартизованных показателей

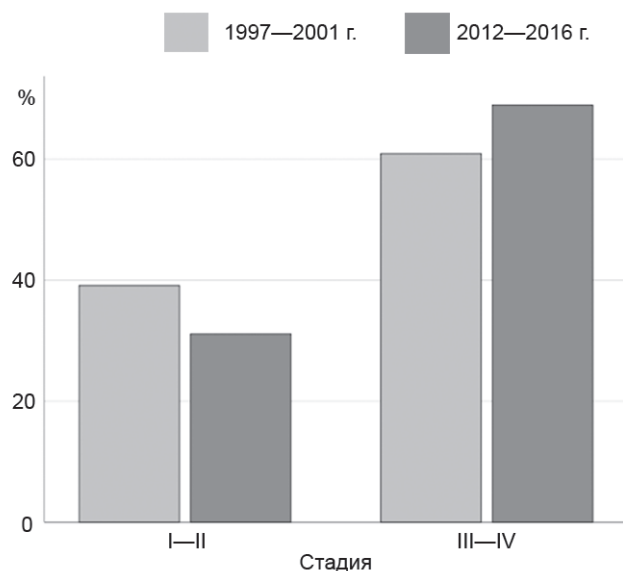


Рис. 8. Распределение по стадиям случаев заболеваний РЛ, выявленных в 1997 и 2018 гг.

период практически не изменилось, несмотря на значительный охват населения профилактической флюорографией органов грудной клетки. Дальнейшая перспектива видится в организации скрининга РЛ в стране с применением низкодозовой компьютерной томографии. В настоящее время пилотный проект скрининга РЛ начат в Минской и Гродненской областях.

Интегральным показателем уровня оказания лечебной помощи при РЛ является 5-летняя выживаемость пациентов. Отмечается не-

уклонный рост показателей относительной и скорректированной 5-летней выживаемости в течение всего изучаемого периода времени (рис. 9).

Выводы

1. Плоскоклеточный рак продолжает оставаться преобладающей гистологической формой РЛ в Республике Беларусь, однако его доля за последние 20 лет снизилась с 74,8 до 46,3 %. Эта динамика главным образом обусловлена снижением заболеваемости ПРЛ у мужчин при относительно стабильном уровне заболеваемости у женщин.

2. Заболеваемость аденокарциномой легкого характеризуется восходящим линейным трендом как у мужчин, так и у женщин. Доля аденокарциномы в структуре РЛ увеличилась с 17,0 до 27,8 %.

3. Динамика заболеваемости МРЛ за период с 1997 по 2009 г. характеризовалась восходящим трендом с последующей стабилизацией с 2010 г. по настоящее время. Трендовые «ножницы» заболеваемости МРЛ и ПРЛ пока не находят объяснения, так как обе эти формы РЛ в большой степени связаны с табакокурением, особенно МРЛ.

4. Только треть выявляемых пациентов с РЛ имеет раннюю стадию опухоли, эта доля остается неизменной на протяжении изучаемого периода.

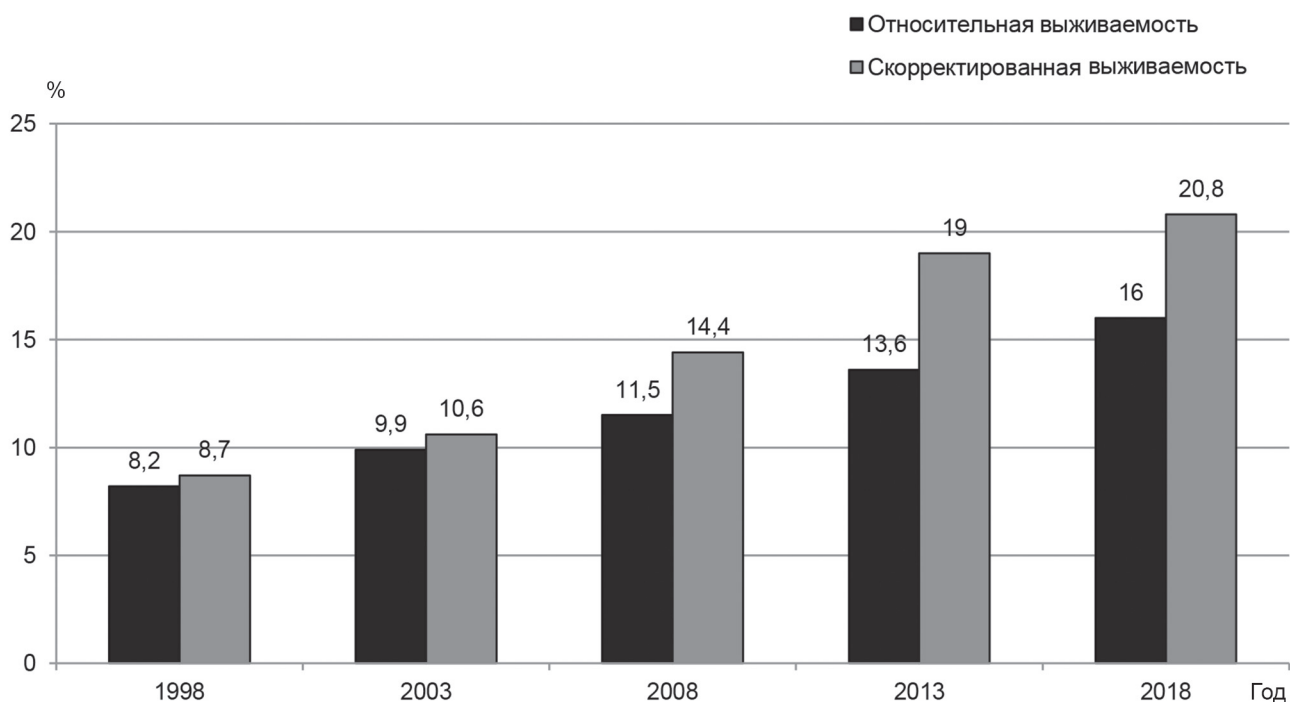


Рис. 9. Динамика 5-летней относительной и скорректированной выживаемости

5. Повысилась эффективность лечения пациентов, страдающих РЛ, о чем свидетельствует увеличение относительной и скорректированной 5-летней выживаемости.

Контактная информация:

Курченков Алексей Николаевич — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории торакальной онкопатологии. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н. Сл. тел. +375 29 336-96-83.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. П. К., А. Н. К.
Сбор и обработка материала: В. П. К., А. А. Е., Л. Ф. Л.
Написание текста: В. П. К., А. Н. К.
Редактирование текста: В. П. К., А. Н. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Travis W., Brambilla E., Noguchi M. et al. International Association for the Study of Lung Cancer. American Thoracic Society. European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 244—85.
2. Zhang Y., Ren J-S., Huang H-Y. et al. International trends in lung cancer incidence from 1973 to 2007. *Cancer Medicine.* 2018; 7(4): 1479—89.
3. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., Ferlay J. et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer.* 2014; 84: 13—22.
4. Gray N. The consequences of the unregulated cigarette. *Tob. Control.* 2006; 15: 405—8.
5. Dela Cruz C. S., Tanoue L. T., Matthay R. A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin. Chest. Med.* 2011; 32: 605—44.
6. Kenfield S. A., Wei E. K., Stampfer M. J. et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob. Control.* 2008; 17: 198—204.
7. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф., Евмененко А. А. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007—2016). Под ред. О. Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; 2017.
8. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000—2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). *Lancet.* 2018; 391: 1023—75.
9. Ederer F., Axtell L. M., Cutler S. J. The relative survival rate: a statistical methodology. *Nat. Cancer Instit.* 1961; 6: 101—21.

REFERENCES

1. Travis W., Brambilla E., Noguchi M. et al. International Association for the Study of Lung Cancer. American Thoracic Society. European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 244—85.
2. Zhang Y., Ren J-S., Huang H-Y. et al. International trends in lung cancer incidence from 1973 to 2007. *Cancer Medicine.* 2018; 7(4): 1479—89.
3. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., Ferlay J. et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer.* 2014; 84: 13—22.
4. Gray N. The consequences of the unregulated cigarette. *Tob. Control.* 2006; 15: 405—8.
5. Dela Cruz C. S., Tanoue L. T., Matthay R. A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin. Chest. Med.* 2011; 32: 605—44.
6. Kenfield S. A., Wei E. K., Stampfer M. J. et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob. Control.* 2008; 17: 198—204.
7. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F., Evmenenko A. A. Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus (2007—2016). Pod red. O. G. Sukonko. Minsk: RNPC OMR im. N. N. Aleksandrova; 2017. [(in Russian)]
8. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000—2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). *Lancet.* 2018; 391: 1023—75.
9. Ederer F., Axtell L. M., Cutler S. J. The relative survival rate: a statistical methodology. *Nat. Cancer Instit.* 1961; 6: 101—21.

Поступила 06.04.2022.

Принята к печати 27.05.2022.

Н. М. ШЕПЕТЬКО, Е. В. ДЮБЧЕНКО, Ю. А. ДРАЕР

АНАЛИЗ ДЕТСКОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ В Г. МИНСКЕ ЗА ПЕРИОД 2004—2021 гг.

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Эпидемиология детского ожогового травматизма трудно поддается изучению прежде всего из-за неадекватной оценки родителями характера повреждения, самолечения легких ожогов, особенностей клинического течения и многих других факторов. Проблема имеет социальную значимость, является актуальной требует определения направлений для снижения частоты ожогов и стойкой утраты трудоспособности. Тяжелая ожоговая травма в детстве может сказаться на последующей жизни уже взрослого человека.

Цель исследования. Анализ детского ожогового травматизма в 2004—2021 гг. на основании данных работы детского ожогового отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска.

Результаты. За изучаемый период, который составил 18 лет, в детское ожоговое отделение были госпитализированы и получили лечение 18 116 детей в возрасте от 0 до 18 лет. В структуре детского ожогового травматизма в соответствии с учетом пола, возраста и характера травмирующего агента преобладали мальчики в трех возрастных категориях: до года, от 1 до 3 лет и в возрасте 7—14 лет, получившие ожоги в быту горячей жидкостью. Только за последние 10 анализируемых лет детям с ожоговой травмой было проведено 10 199 хирургических операций. За весь период с 2004 по 2021 г. в г. Минске в результате полученной тяжелой ожоговой травмы умерли 24 ребенка, показатель летальности составил 0,13 %.

Заключение. Детская ожоговая травма имеет стабильно высокий уровень, лечение ожогов и их последствий у детей занимает длительное время, часто требует многократных хирургических вмешательств. Факторами риска получения детских ожогов являются низкий социально-бытовой уровень семьи и несоблюдение правил техники безопасности.

Ключевые слова: ожог, дети, эпидемиология, факторы риска, травмирующий агент, госпитализация, лечение, последствия, уровень летальности.

The epidemiology of burns in children is difficult to study due to inadequate assessment by parents of the nature of the injury, self-treatment of "light" burns, features of the clinical course and many other factors. The problem has social significance, is relevant, requires the identification of directions to reduce the frequency of burns and permanent disability. A severe burn injury in childhood can affect the later life of an adult.

The purpose of the study was to analyze burns in children from 2004 to 2021 on the basis of statistical data from the work of the children's burn department of the City Clinical Emergency Hospital, Minsk.

Results. Over a period of 18 years, 18 116 children aged 0 to 18 were hospitalized and treated in the children's burn department. In the structure of burns in children, in accordance with the distribution by sex, age and the nature of the traumatic agent, boys in three age categories dominated: up to a year, from 1 to 3 years and from 7 to 14 years, who received burns in everyday life with a hot liquid. In the last 10 analyzed years alone, 10 199 surgical operations were performed on children with burns. For the period from 2004 to 2021 in Minsk, 24 children died as a result of a severe burn injury, and, accordingly, the mortality rate was 0.13 %.

Conclusions. Burns in children has a consistently high level, the treatment of burns and their consequences takes a long time, often requiring multiple surgeries. Risk factors for children's burns are the low social and household level of the family and non-compliance with safety regulations.

Key words: burn, children, epidemiology, risk factors, traumatic agent, hospitalization, treatment, consequences, mortality rate.

HEALTHCARE; 2022; 10: 17—23.

ANALYSIS OF BURNS IN CHILDREN IN MINSK FOR THE PERIOD FROM 2004 TO 2021

N. M. Shapetska, Y. V. Dziubchanka, Y. A. Drayer

Эпидемиология детского ожогового травматизма до настоящего времени не изучена как в отдельных странах, так и в общей популяции. Легкая ожоговая травма, полученная ребенком, которая не требует специализированной медицинской помощи, частое самолечение из-за медицинской неграмотности и отсутствия адекватной оценки со стороны родителей являются теми негативными составляющими, которые не позволяют адекватно оценить масштаб су-

ществующей проблемы, связанной с детским ожоговым травматизмом. Позднее обращение за медицинской помощью, отказ родителей от своевременной госпитализации, трудности сбора анамнеза ввиду возраста и психологических особенностей ребенка и лечение ожогов в амбулаторно-поликлинических условиях относятся к факторам, отягощающим негативные последствия ожоговой травмы. На лечение детских ожогов и их последствий затрачивается

достаточно большой ресурс бюджета в результате того, что дети до 5 лет госпитализируются вместе с одним из родителей или опекуном, лечение ожогов занимает длительный период времени, требуется постоянный клинично-лабораторный мониторинг, возникает необходимость в выполнении хирургических операций в несколько этапов. Кроме того, детей, перенесших тяжелую ожоговую травму с ее последствиями, ставят на диспансерный учет, где назначаются и проводятся реабилитационные мероприятия. Получение тяжелых детских ожогов, дальнейшая инвалидизация и стойкая утрата трудоспособности в будущем являются дополнительными и постоянными факторами, влияющими на экономическую составляющую перераспределения средств республиканского бюджета. Учитывая распространенность, возможность внешнего контроля и воздействия на поведение родителей, проблема имеет высокую социальную значимость, является актуальной и требует осмысления и определения соответствующих направлений, которые позволят снизить частоту ожогов, инвалидизацию и, соответственно, стойкую утрату трудоспособности в будущем. Следует отметить, что тяжелая ожоговая травма, полученная в детстве, может оказать негативное влияние, которое будет сказываться на всей последующей жизни взрослого человека.

Цель исследования состоит в оценке и анализе детского ожогового травматизма за пери-

од 2004 — 2021 гг. и определении тенденции в структуре детских термических ожогов.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили сведения о детском ожоговом травматизме, собранные на базе детского ожогового отделения (ДОО) УЗ ГК БСМП с 2004 по 2021 гг. Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA 7.0.

Результаты и обсуждения

За 18 лет в ДОО были госпитализированы и получили лечение 18 116 детей в возрасте от 0 до 18 лет. С 2004 по 2011 г. с детской ожоговой травмой и ее последствиями были госпитализированы 8463 ребенка, среднее количество госпитализаций в год — $1057,9 \pm 166,0$ случая. За последние 10 лет (с 2012 по 2021 г.) госпитализированы 9653 пациента, среднее количество в год — $965,3 \pm 263,6$ пациента. Среднее количество госпитализированных детей в год за весь период с 2004 по 2021 г. составило $1006,4 \pm 224,4$ (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о стабильно высоком количестве случаев ожогов у детей в г. Минске, которые требовали госпитализации и дальнейшего стационарного лечения. В структуре детских ожогов за весь период наблюдения преобладали мальчики: среднее количество мальчиков за весь период

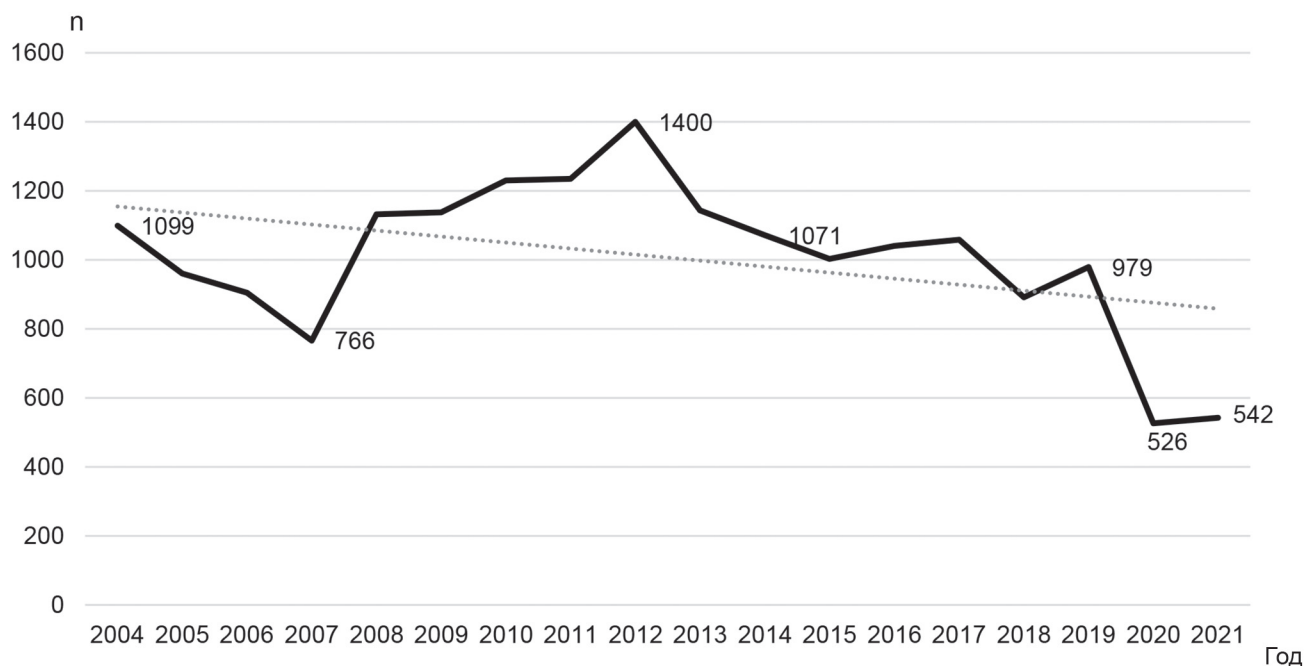


Рис. 1. Количество госпитализированных детей ежегодно в детское ожоговое отделение с 2004 по 2021 г.

составило $577,6 \pm 130,6$ в год, девочек — $431 \pm 104,8$. За период с 2017 по 2021 г. в структуре госпитализации по поводу ожогов у детей также преобладали мальчики: абсолютное количество госпитализированных мальчиков составило 2289, девочек — 1707 (на 582 меньше), 57,3 % составили мальчики и 42,7 % — девочки. Такое соотношение можно объяснить особенностями поведения и психомоторного развития детей.

Распределение детей по возрасту за последние 5 лет представлено на рис. 2.

Наибольшее количество детей, требующих госпитализации по поводу ожогов, приходится на возраст от 1 года до 3 лет. За последние 5 лет в данной возрастной группе в детское ожоговое отделение УЗ ГК БСМП г. Минска были госпитализированы 1998 (50,9 %) детей. Частота получения ожогов увеличилась в возрастном промежутке от 7 до 14 лет — 759 (19,4 %) детей и у детей до 1 года — 563 (14,3 %) ребенка. Наименьшая частота термических ожогов отмечается в возрасте от 4 до 6 лет — 372 (9,5 %) ребенка, 15—17 лет — 232 (5,9 %) за последние 5 анализируемых лет (см. рис. 2).

Нарастающая физическая активность, «вертикализация» ребенка, отсутствие надлежащего контроля со стороны родителей за потенциально опасными горячими предметами объясняет высокую частоту получения ожогов в возрасте от 1 года до 3 лет. В возрасте от 7 до 14 лет частота ожогов снова увеличивается в связи с оставлением ребенка дома одного без присмотра родителей, самостоятельным выполнением домашних обязанностей, повышенным интересом к воспламеняющимся предметам и бесконтрольным использованием тепло-

вых бытовых приборов. Высокую частоту получения ожогов в возрасте до 1 года можно объяснить неосторожностью родителей, держащих ребенка на руках и выполнением действий, связанных с нагреванием различных жидкостей: молочных смесей, воды, молока и других компонентов. В детском ожоговом травматизме можно выделить преобладание ожогов у мальчиков и три возрастных периода с наибольшей частотой получения термических ожогов: до 1 года, от 1 года до 3 лет и в возрасте 7—14 лет.

В соответствии с травмирующим агентом ожоги были получены в результате воздействия горячей жидкости, пламени, а также контактные, химические и электротермические ожоги. Самым частым травмирующим агентом является горячая жидкость.

Анализ данных за каждые 5 лет показал, что в среднем ежегодно $727,4 \pm 83,4$ (80,7 %) ребенка госпитализируются в ДОО УЗ ГК БСМП с диагнозом термический ожог горячей жидкостью с различной площадью, глубиной и локализацией. К остальным травмирующим факторам относятся термические ожоги пламенем — 42 (4,6 %) пациента, контактные ожоги — 115 (12,8 %), электротермические ожоги — 17 (1,9 %). Такая ситуация прослеживается ежегодно каждые 5 лет без тенденции к снижению до 2019 г. В летний период увеличивается количество детей с солнечными ожогами, часть из них требует госпитализации, последующей инфузионной терапии и местного лечения ожоговой поверхности.

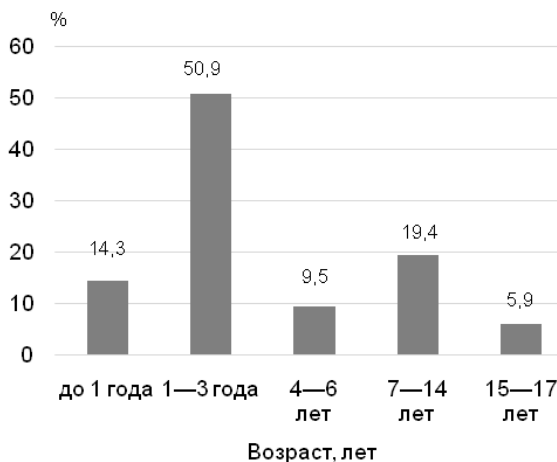


Рис. 2. Распределение госпитализированных детей с ожогами в зависимости от возраста в 2017—2021 гг.



Рис. 3. Распределение госпитализированных детей с ожогами в зависимости от характера травмирующего агента (2004—2019)

Глубина поражения тканей при ожогах определяется не только характером травмирующего агента, но и высотой температуры, а также длительностью его воздействия (рис. 4).

Статистические данные по глубине ожога представить невозможно, поскольку ожоговая рана в большинстве случаев неоднородна. Предварительный диагноз, выставленный на основании внешнего вида обожженной поверхности, в процессе лечения уточняется, у одного пациента обычно имеется несколько ран разной степени тяжести. Точный диагноз глубины поражения определяется во многих случаях только после заживления поверхностных ожоговых ран и очищения их от некротических тканей на месте глубоких ожогов.

За последние 10 анализируемых лет прооперированы 8363 ребенка, им были выполнены 10 199 операций, что составило $1,4 \pm 0,2$ хирургических вмешательств у одного госпитализированного ребенка. Лечение ожогов и их последствий занимает длительное время и в ряде слу-

чаев требуется нескольких хирургических вмешательств.

При обращении в стационар ребенка с ожогом выполняется первичная хирургическая обработка (ПХО) ожоговых ран, которая заключается в обработке антисептическим раствором ран и кожи вокруг, удалении инородных тел, загрязнений с ожоговой поверхности, вскрытии пузырей и удалении отслоившегося эпидермиса, наложений фибрина, далее рана повторно промывается раствором антисептика и высушивается стерильными салфетками и накладывается асептическая повязка с антибактериальным препаратом.

Ежегодно выполняется обработка в среднем $702,7 \pm 185,6$ ПХО ожоговых ран у детей, госпитализируемых в ДОО, а также у всех детей, впервые обратившихся за медицинской помощью в приемное отделение после получения ожога и направленных на дальнейшее амбулаторное лечение. Исключением являются пациенты, находящиеся в состоянии ожогового шока. Таким детям накладываются асептические повязки, ПХО ран производится после выхода пациента из состояния шока.

Оптимальной тактикой при хирургическом лечении глубоких ожогов является удаление омертвевших тканей (некрэктомия, ампутации) с последующим восстановлением поврежденного кожного покрова. При ожогах IIIБ степени чаще выполняется аутодермопластика. При ожогах IV степени, особенно в функционально и косметически значимых зонах, иногда необходимо использовать сложные виды кожной пластики («итальянская» пластика, пластика на сосудистой ножке и др.). Кроме этого, в перечень хирургических операций, выполняемых по поводу детских ожогов и их последствий, входят вторичная хирургическая обработка ран; различные виды некрэктомий, в том числе с ультразвуковой кавитацией; трахеостомии; устранение контрактур суставов и рубцовых деформаций с пластикой местными тканями, комбинированной пластикой, с пластикой полнослойным лоскутом на питающих сосудах; иссечение келлоидных и гипертрофических рубцов; инфильтрация рубцов.

Анализ данных показывает, что ежегодно выполняется в среднем 107 некрэктомий, 95 аутодермопластик, 14 некрэктомий с одномоментной аутодермопластикой. Ампутации при ожогах у детей проводятся в редких случаях,



Рис. 4. Девочка, 1 год 10 мес, получила ожог в результате контакта тыльной поверхности правой кисти с горячим утюгом. На 4-е сутки от момента получения травмы отмечаются изменения в виде сухого некротического струпа на тыльной поверхности правой кисти с переходом на II, III, IV пальцы и II межпальцевый промежуток с воспалительной реакцией вокруг струпа. Площадь поверхности ожога составила 0,7 %, глубина IIIБ степени

их частота за указанный период составляет в среднем 2 ампутации в год.

Средний оборот коек детского ожогового отделения УЗ ГК БСМП с 2010 по 2019 г. составил $30,9 \pm 2,25$ сут.

За период с 2004 по 2021 г. в г. Минске в результате полученной тяжелой ожоговой травмы умерли 24 ребенка. Несмотря на то что дети с ожогами умирали в отделении реанимации и интенсивной терапии для ожоговых больных УЗ ГК БСМП, показатель летальности рассчитывался на общее количество детей, получивших лечение в ожоговом центре. Он составил 0,13 %. При анализе данных за каждые 5 лет за период с 2007 по 2011 г. умерли 12 пациентов, с 2012 по 2016 г. — 5 пациентов. За последние 5 анализируемых лет с 2017 по 2021 г. умер 1 ребенок, показатель летальности составил 0,005 %. Смерть детей была обусловлена тяжестью полученной ожоговой травмы и развившимися осложнениями ожоговой болезни, тяжелой термоингаляционной травмой и сопутствующей патологией.

Особенности детского ожогового травматизма при COVID-19

Пандемия COVID-19, начавшаяся в 2019 г., привела к сокращению числа госпитализированных детей более чем в 2 раза. С 2020 по 2021 г. было госпитализировано в среднем за год $534 \pm 11,3$ ребенка. В то время как за предыдущий десятилетний период (с 2010 по 2019 г.) в среднем ежегодно госпитализировалось $1105 \pm 149,3$ пациента, что на 51,7 % больше (рис. 5).

Значительное сокращение числа госпитализированных детей в ДОО произошло из-за того, что временно было приостановлено оказание плановой медицинской помощи, часть отделения была перепрофилирована для оказания помощи пациентам с COVID-19. При экстренном обращении ребенка в сопровождении родителей в приемное отделение по поводу ожогов часто происходил отказ от госпитализации из-за увеличения риска заражения COVID-19 в стационаре, несмотря на наличие показаний. Эта ситуация может привести к росту числа госпитализаций в дальнейшем по поводу отдаленных последствий ожогов (рубцовых деформаций и контрактур) из-за лечения детей с ожогами не в специализированном отделении, а также в результате самолечения.

Подведя итог анализа детской ожоговой травмы, основанный на официальных статистических данных УЗ ГК БСМП, можно констатировать факт стабильно высокого уровня детского ожогового травматизма за последние 18 лет. Более 18 тыс. детей были госпитализированы в специализированное учреждение г. Минска по оказанию помощи детям с ожогами и их последствиями. Ввиду юридической ответственности взрослых за ненадлежащий уход родителей за ребенком и последующее самолечение в домашних условиях, лечение поверхностных ожогов в поликлиниках по месту жительства, отсутствие единой базы учета детских ожогов и обмена статистическими данными, реальная цифра детей с ожогами по всей республике остается неизвестной. Можно с уверенностью предположить, что она в разы больше.

Сравнительный анализ данных литературы по детской ожоговой травме свидетельствует о том, что чем более экономически и социально развита страна, тем более точно осуществляется учет и анализ данных детского травматизма, в том числе ожоговой травмы [1, 3, 4]. Например, в небольших по площади и численности населения республиках, где существуют единые центры лечения детской ожоговой травмы, собрать данные значительно проще. Учитывая различные системы здравоохранения,

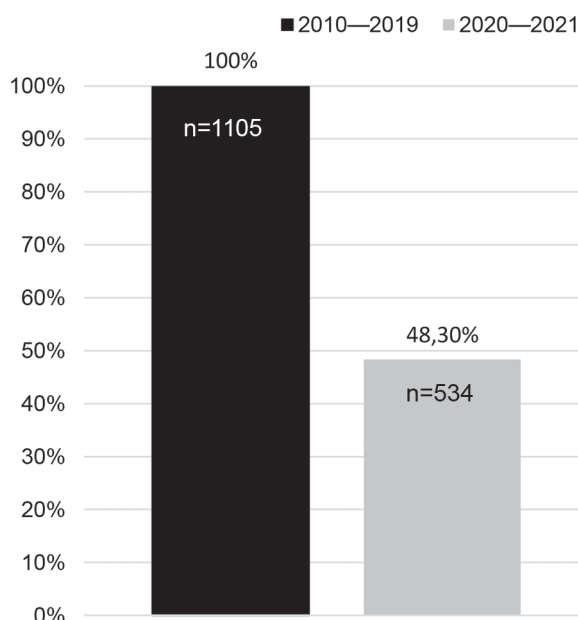


Рис. 5. Среднее количество детей, госпитализированных в ДОО ежегодно до пандемии (2010—2019) и во время пандемии COVID-19 (2020—2021)

экономически развитые и страны с большим количеством населения дают разрозненные статистические данные. В США, согласно данным Центра болезней, контроля и профилактики (the Centers for Disease Control and Prevention) 5 % смертей от непреднамеренных травм среди детей в возрасте от 0 до 19 лет приходится на ожоги. Отмечено, что именно у детей в возрастной группе от 1 до 4 лет смертность была выше из-за ожогов пламенем, чем в других возрастных группах [1]. Ежегодно в Германии 30 000 детей получают ожоги, 2000 из них проходят лечение в специализированных педиатрических ожоговых центрах. Примерно две трети этих детей младше 4 лет, 70 % термических повреждений приходится на ожоги горячими жидкостями [2]. В нескольких исследованиях изучались факторы риска, связанные с ожогами у детей раннего возраста в развивающихся странах. Исследования из Перу и Бразилии выявили множество различных социально-экономических факторов, которые могут привести к ожоговым травмам у детей. Проведенный в Перу анализ статистических данных детской ожоговой травмы показал, что такие социально-экономические факторы, как нехватка воды, низкий уровень семейного дохода и густонаселенность являются факторами, предрасполагающими к повышенному риску получения ожоговых травм. Так, в Рио-де-Жанейро обнаружили, что риск ожогов выше у детей, проживающих в многодетных семьях, там, где недавно родился младший ребенок или была беременная мать, а также в семьях, недавно переехавших на новое место жительства [3].

L. Santiso и соавт. в ожоговом отделении больницы Рузвельта в г. Гватемала проанализировали медицинские карты 949 пациентов с детскими ожогами с 2015 по 2018 г. Они показали, что 54,2 % пациентов составили мальчики и основной причиной ожогов в 68,5 % случаев стала горячая жидкость. Подчеркивается, что важное значение имеют образование родителей и соблюдение правил техники безопасности в бытовых условиях. За 4-летний период смертность согласно данному исследованию составила 5,2 % [4].

D. D. Patel и соавт. из педиатрического ожогового центра Мексики в 2000—2013 гг. приводят сведения о 447 пациентах с ожогами в возрасте от 0 до 5 лет, указывая, что основной причиной ожогов у детей в данной возрастной груп-

пе является падение в емкость с горячей жидкостью или опрокидывание ее на себя [5].

Такой детальный и подробный анализ данных, основанный на взаимодействии различных звеньев медицинских и социальных служб, позволяет выявить и установить причины детских ожогов, наиболее уязвимые возрастные категории и информировать население о профилактике и мерах безопасности, что приведет к снижению количества случаев этой тяжелой травмы.

Согласно представленным данным Всемирной организации здравоохранения, ожоги представляют собой глобальную проблему, которая вызывает 265 000 смертей в год и является одной из основных причин госпитализации детей в возрасте до 4 лет в мире [6].

В ы в о д ы

1. За последние 18 лет детская ожоговая травма в г. Минске имеет стабильно высокий уровень. Наиболее часто ожоговой травме подвергаются мальчики. Наибольшее количество детей, требующих госпитализации по поводу ожогов, приходится на возраст от 0 до 3 лет. Травмирующим агентом чаще всего является горячая жидкость, следующая причина — ожоги пламенем.

2. Лечение ожогов и их последствий у детей занимает длительное время, в зависимости от тяжести ожоговой травмы может длиться до нескольких месяцев и в ряде случаев требует многократных хирургических вмешательств. Совершенствование оказания медицинской и специализированной помощи позволило достичь минимального уровня летальности, который за последние 5 лет составил 0,005 %. Однако тяжелая детская ожоговая травма часто приводит к инвалидизации, снижению качества жизни, необратимым изменениям внешнего вида и психо-эмоциональным нарушениям.

3. Значительное сокращение числа госпитализированных детей в период пандемии COVID-19 приведет в дальнейшем к увеличению количества обращений и госпитализаций по поводу отдаленных последствий ожогов (рубцовых деформаций и контрактур).

4. Основными факторами риска получения детских ожогов являются низкий социально-бытовой уровень семьи, несоблюдение правил техники безопасности и ослабление родительского контроля в период начинающейся физической активности растущего ребенка.

5. Значимость детской ожоговой травмы и ее последствий будет увеличиваться в связи с миграцией населения и военными конфликтами, поэтому поиск оптимальных методов лечения, направленных на скорейшее заживление с минимизацией последствий от ожогов и сокращением экономических затрат, остается актуальным в настоящее время.

Контактная информация:

Шепетько Наталья Михайловна — врач-детский хирург.
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи.
Ул. Кижеватова, 58, 220024, г. Минск.
Моб. тел. +375 29 558-72-68.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. М. Ш., Ю. А. Д.
Сбор информации и обработка материала: Н. М. Ш., Е. В. Д.
Статистическая обработка данных: Н. М. Ш.
Написание текста: Н. М. Ш.
Редактирование текста: Е. В. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ballesteros M. F., Borse N. N., Dellinger A. M. et al. CDC childhood injury report: patterns of unintentional injuries

among 0—19 year olds in the United States, 2000—2006. Atlanta: Centers for disease control and prevention; 2008. 115 p. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5155>. Accessed: July 2022.

2. Schriek K., Sinnig M. Thermal injuries: clinical and acute management in pediatric practice. *Hautarzt*. 2017; 68(10): 784—9. doi: 10.1007/s00105-017-4037-x.

3. Patel D. D., Rosenberg M., Rosenberg L. et al. Poverty, population density, and the epidemiology of burns in young children from Mexico treated at a U.S. pediatric burn facility. *Burns*. 2018; 44(5): 1269—78. doi: 10.1016/j.burns.2018.02.003.

4. Santiso L., Tapking C., Lee J. O. et al. The epidemiology of burns in children in Guatemala: a single center report. *J. Burn. Care Res*. 2020; 41(2): 248—53. doi: 10.1093/jbcr/irz157.

5. Patel D. D., Rosenberg L., Rosenberg M. et al. The epidemiology of burns in young children from Mexico treated at a U.S. hospital. *Burns*. 2016; 42(8): 1825—30. doi: 10.1016/j.burns.2016.06.008.

6. Haik J., Liran A., Tessone A. et al. Burns in Israel: demographic, etiologic and clinical trends, 1997—2003. *Isr. Med. Assoc. J*. 2007; 9(9): 659—62.

Поступила 15.08.2022.

Принята к печати 30.08.2022.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ *Воронко Н. В. и соавт.* Особенности свертывания крови при инфекции COVID-19 осложнившей лечение детей с онкогематологическими заболеваниями

Лекции и обзоры

- ✓ *Бут-Гусаим Г. В., Воробей А. В.* Синдром компрессии чревного ствола: современные аспекты этиологии, диагностики и хирургического лечения
- ✓ *Василевский И. В.* Сердечно-сосудистые нарушения у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с инфекцией SARS-Cov-2
- ✓ *Крастелева И. М. и соавт.* Галактоземия у новорожденных: диагностика, клинические проявления и лечение

История медицины

- ✓ *Коровкин В. С. и соавт.* Лекарственная устойчивость: исторические аспекты



Ю. А. УСТИНОВИЧ

НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕОНАТОЛОГА: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ, РЕШЕНИЯ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Статья посвящена проблеме некротического энтероколита у новорожденных. Отражены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики заболевания на ранних стадиях развития. Особое внимание уделено современным подходам к профилактике некротического энтероколита в практике врача-неонатолога.

Ключевые слова: некротический энтероколит, недоношенный новорожденный.

The article is devoted to the problem of necrotizing enterocolitis in newborns. The issues of etiology, pathogenesis, diagnosis and differential diagnosis of the disease in the early developmental stages are reflected. Particular attention is paid to modern approaches to the prevention of necrotizing enterocolitis in the practice of a neonatologist.

Key words: necrotizing enterocolitis, premature newborn.

HEALTHCARE. 2022; 10: 24—30.

NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN THE NEONATOLOGIST PRACTICE: MODERN VIEWS AND SOLUTIONS

Y. A. Ustsinovich

Некротический энтероколит (НЭК) является тяжелой патологией неонатального периода и представляет серьезную проблему для врачей отделений интенсивной терапии и выхаживания новорожденных, поскольку сопровождается высокой летальностью. В современной практике используются также термины «некротизирующий энтероколит», «язвенно-некротический энтероколит», являющиеся синонимами.

Впервые термин «некротический энтероколит» был предложен Н. Rossier и С. Schmid в 1959 г. на основании наблюдения за 15 детьми, 14 из которых умерли от язвенно-некротического энтероколита недоношенных. По данным S. C. Fitzgibbons и соавт. частота развития НЭК составляет 1—5 случаев на 1000 живорожденных детей, при этом 80—90 % заболевших — недоношенные новорожденные с массой тела при рождении менее 2500 г [1]. При этом в популяции глубоко недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г и сроком гестации менее 32 нед практически 7 % пациентов переносят НЭК [2].

В некотором смысле НЭК можно рассматривать как побочный результат успехов в неонатологии [3]. Совершенствование перинатальных технологий обеспечило выживаемость недоношенных новорожденных с очень и экстре-

мально низкой массой тела при рождении, с крайне низким гестационным возрастом, что было практически недостижимо еще 30—35 лет назад. Вместе с успехом пришла и проблема актуальности НЭК у этих пациентов, поскольку данная патология является одной из ведущих причин летальности. Помимо высоких затрат на лечение, НЭК сопряжен с развитием ряда стойких негативных, инвалидизирующих последствий у выживших детей. Среди них описываются стриктуры и спайки кишечника, холестаза, синдром короткой кишки, задержка общего и нервного развития [4]. Проблема активно изучается, но исследователи с сожалением констатируют отсутствие значительного прогресса в профилактике и лечении данной патологии [5]. Это можно связать как с увеличением выживаемости глубоко недоношенных новорожденных, так и с изменением их «качества» не в лучшую сторону. В подавляющем большинстве случаев преждевременные роды являются следствием длительного неблагоприятного воздействия на плод. Развитие акушерства и гинекологии в борьбе с невынашиванием беременности имеет несомненные успехи. Те беременности, которые в силу различных причин 20—30 лет назад заканчивались в 30—32 нед гестации, сейчас во многих

случаях удается пролонгировать если не до срочных родов, то почти до них. В то же время те беременности, которые прерывались в 16—18 нед, сейчас нередко удается довести до 28—30 нед, и эти пациенты, безусловно, более проблематичные, чем дети аналогичного срока гестации 20—30-летней давности.

Традиционно НЭК рассматривается как гипоксически-ишемическое повреждение с развитием местного ишемически-реперфузионного процесса, образованием язв и некрозом кишечной стенки. С позиций патогенеза без подробностей это так. С клинической точки зрения все гораздо сложнее.

Если инфекционная или онкологическая патология в большинстве случаев имеет четкие диагностические критерии, то диагноз НЭК на ранних стадиях во многом основан на мнении врача. С практической точки зрения клиническое течение заболевания характеризуется двумя стадиями: терапевтической, которой посвящена данная статья, и хирургической, когда другого выбора нет [6].

Классификация НЭК, используемая в настоящее время, была предложена J. M. Bell и соавт. в 1978 г. [7] и позже модифицирована M. C. Walsh и R. M. Kleigman [8]. Согласно этой классификации выделяют следующие стадии заболевания:

- I стадия — начальные проявления (Ia — скрытая кровь в стуле; Ib — явная кровь в стуле);
- II стадия — разгар заболевания (IIa — среднетяжелое течение; IIб — тяжелое течение с симптомами системной интоксикации);
- III стадия — развитие осложнений (IIIa — некроз кишечника без перфорации; IIIб — перфорация кишечника).

Интерпретация клинических проявлений этих стадий неоднозначна и представляет определенные трудности в силу отсутствия четкой специфичности для данной патологии. Клинически для I стадии НЭК характерны такие проявления, как непереносимость кормления, вздутие живота, респираторная нестабильность и ряд других неспецифических признаков, которые наблюдаются у большинства детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отделениях интенсивной терапии. Скрытая и даже явная кровь в стуле также не является абсолютным маркером данной патологии. II стадия характеризуется сочетанием

клинических и рентгенологических критериев, которые при их наличии в большинстве случаев интерпретируются как НЭК. К примеру, «пузырчатая» картина локального фрагмента кишечника часто коррелирует с НЭК, но не всегда. Это может быть особенностью содержимого кишечника в локальном сегменте, чаще в толстом кишечнике. Необходимо динамическое обследование с интервалом в 6 ч, и если картина остается статичной в течение 24—48 ч, то вероятность НЭК высока при сочетании рентгенологических симптомов с повышением маркеров воспаления в лабораторных тестах [9].

Другие рентгенографические маркеры, такие как газ в воротной вене или свободный газ в брюшной полости (лучше всего визуализируется на рентгенограммах в левой латеропозиции), являются более серьезными симптомами и могут указывать на НЭК [10]. Однако это может быть и спонтанная перфорация кишечника или другое заболевание, а не классический НЭК.

С недавних пор для диагностики НЭК стали использовать ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Ряд авторов особенно рекомендуют этот метод из-за высокой способности к обнаружению пневматоза стенки кишечника [11—13]. Методика действительно имеет право на рутинное использование. Однако остаются вопросы о чувствительности и специфичности этой методики, исходя из того, что их нужно оценивать по золотому стандарту, за исключением некроза кишечника, наблюдаемого при хирургическом вмешательстве или вскрытии.

Заболевания, часто диагностируемые как НЭК

Спонтанная перфорация кишечника (СПК). Заболевание, ранее считавшееся одной из форм НЭК, начали выделять в самостоятельную нозологическую единицу в 1980-е гг. [14]. Основным отличительным признаком является то, что СПК чаще всего обнаруживается в виде изолированной перфорации в терминальном отделе подвздошной кишки в антимезентерийном месте, оставшийся кишечник выглядит совершенно нормальным [15]. Хотя патофизиология СПК остается плохо изученной, очевидно, что это заболевание отличное от НЭК [16]. При СПК перфорация имеет минимальный окружающий некроз или нейтрофильный ин-

фильтрат. Средний постнатальный возраст развития СПК обычно более ранний, чем у классической формы НЭК. Факторами, увеличивающими риск развития СПК, считают сочетанное использование нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофен, индометацин) и глюкокортикостероидов, в то время как изолированное влияние для отдельных препаратов достоверно не установлено [17]. И для НЭК, и для СПК клинически характерны вздутие живота и наличие свободного газа в брюшной полости, но пневматоз стенки кишечника и газ в воротной вене более патогномоничны для НЭК. Ведется поиск дополнительных лабораторных критериев для дифференциальной диагностики, но золотого стандарта, увы, пока нет [18].

Ишемический некроз кишечника. Ишемия кишечника может быть следствием врожденных пороков сердца с обеднением перфузии кишечника, что чаще встречается у доношенных новорожденных, но может быть и у недоношенных [19]. Среди таких пороков, приводящих к ишемическому некрозу кишечника, описываются гипоплазия левых отделов сердца, артериального ствола, обструкция дуги аорты и аортопупльмональные анастомозы [20].

Синдром энтероколита с непереносимостью пищевых белков. Данная патология в первую очередь характерна для постнеонатального периода, но может встречаться и в более раннем возрасте. Для этого заболевания характерны кровянистый стул и вздутие живота, изменение цвета боковых поверхностей живота. Состояние ребенка улучшается после перевода на кормление гидролизованной смесью [21, 22]. Белки коровьего молока и в некоторых случаях даже грудное молоко в зависимости от белковой диеты кормящей матери могут провоцировать рецидив заболевания. Синдром энтероколита с непереносимостью пищевых белков не опосредован IgE и плохо изучен у новорожденных, диагностические биомаркеры отсутствуют. В то же время данную патологию крайне важно дифференцировать от НЭК, поскольку лечение принципиально отличается. В первом случае все решает диета, тогда как при НЭК лечение более обширное, с применением антибиотиков, голодной паузой и обеспечением парентеральным питанием примерно неделю.

Врожденные аномалии кишечника, имитирующие НЭК. Врожденная кишечная непроходимость, инвагинации кишечника, меконий-

ный илеус при муковисцидозе могут проявляться симптомами, присущими НЭК, включая рентгенологические, такие как пневматоз кишечника, что следует помнить при дифференциальной диагностике НЭК. Болезнь Гиршпрунга может сопровождаться развитием энтероколита с ректальными кровотечениями, рвотой и отсутствием стула, вздутием живота, что также нельзя упускать из виду при дифференциальной диагностике [23].

Классический НЭК

Развитие событий при классическом НЭК может носить стремительный характер, приводя к быстрому ухудшению состояния пациента вплоть до летального исхода в течение 1—2 сут.

Патофизиология повреждения кишечника при классическом НЭК. Незрелость кишечника недоношенного новорожденного проявляется несовершенством барьерной функции, недостаточно сформированными механизмами ауторегуляции регионального кровотока, иммунологической несостоятельностью, дисбалансом про- и противовоспалительных факторов [24].

Фундаментальная проблема с кишечником у новорожденного заключается в том, что его иммунитет обеспечивает врожденная система, а не адаптивная, пока не будет успешно налажено энтеральное кормление. На этом этапе toll-подобные рецепторы (toll-like receptors — TLR) исследуют кишечник в поисках макромолекул, специфичных для патогенов. Если рецепторы активированы, они вызывают апоптоз, чтобы захватить патоген в умирающем энтероците. Наиболее важным считается рецептор TLR4, так как он распознает липополисахариды стенки бактерий [25]. Активация TLR4 при неправильном формировании кишечного биоценоза инициирует воспаление, ведущее к НЭК. Подавляется активность рецептора в лабораторных моделях НЭК как с помощью полиненасыщенных жирных кислот, так и посредством активации рецептора TLR9 [26, 27]. Исследованию этого рецептора, а также ряда цитокинов посвящено множество публикаций, и работа по поиску предикторов, ранних диагностических критериев, продолжается. В настоящее время разрабатываются новые вещества для специфического подавления TLR4-опосредованного кишечного воспаления.

На избыточный воспалительный ответ указывает повышение уровня интерлейкина-8

(ИЛ-8) и ряда других провоспалительных маркеров. Среди таких маркеров описываются С-реактивный белок, изменения лейкоцитарной формулы и нейтрофильного индекса [28], а также многие другие. Под воздействием липополисахаридов бактерий эпителиальные клетки кишечника новорожденного продуцируют больше ИЛ-8, чем клетки кишечника взрослых. Колонизация микробной микрофлорой в постнатальном периоде важна для становления функций кишечника. Нарушение нормальной, здоровой микробной экосистемы желудочно-кишечного тракта, называемое дисбактериозом, вносит свой вклад в патогенез НЭК. Относительно недавние исследования микробиома кишечника до начала НЭК, основанные на некультуральном методе, показали рост количества бактерий семейства *Proteobacteria* со снижением количества нормальной микрофлоры. Авторы исследования выдвигают гипотезу о том, что причиной этого является избыточная воспалительная реакция кишечника, приводящая к дисбалансу микрофлоры и запуску патогенетических механизмов НЭК [29].

Системная инфекция не патогномонична для НЭК, поскольку гемокультура положительна только у 15 % пациентов [30]. Важность нормального микробиома кишечника переоценить нельзя. Традиционный метод исследования микрофлоры путем посева кала не обнаруживает до 80 % микроорганизмов. В последнее время таксономическая классификация и молекулярное профилирование микробиоты стали возможными благодаря секвенированию гена малой субъединицы 16S бактериальной рибосомной РНК, что позволяет идентифицировать ранее неопределяемые микробы [31]. Из этих исследований стало ясно, что бактерии превышают по численности человеческие клетки в 10 раз, а их геном превосходит по размерам человеческий геном в 100 раз. Микробиом необходим для нормального развития сбалансированной иммунной системы, и, наоборот, нарушения в иммунной регуляции могут модифицировать микробиом.

Диагностика НЭК

Клиническая картина НЭК может быть вариабельной, симптомы часто неотличимы от сепсиса. Характерными считаются пневматоз стенки кишечника и/или газ в воротной вене, на более поздних стадиях — прямая визуализация некроза кишечника во время операции, которая

четко дифференцирует НЭК от фульминантного сепсиса. Лабораторные тесты, основанные на исследовании клеточного состава крови, определении С-реактивного белка и других традиционных маркеров воспаления, обладают низкими чувствительностью и специфичностью, слабой прогностической ценностью, что диктует необходимость поиска более точных маркеров [3].

Профилактика и лечение

Как только болезнь начинается, ее уже трудно остановить. Прекращение энтерального питания, декомпрессия желудка, антибиотики широкого спектра действия и парентеральное питание являются основными принципами лечения. Часто бывает трудно решить, следует ли выполнить лапаротомию или установить перитонеальный дренаж.

Есть несколько стратегий, которые используются в качестве мер, призванных предотвратить НЭК. Вскармливание грудным молоком считается наиболее эффективным способом профилактики. Существует множество популярных представлений о профилактике НЭК, основанных на неубедительных данных с точки зрения доказательной медицины. Среди них чрезвычайно медленное наращивание энтерального питания, отказ от кормления недоношенных детей во время переливания крови, отказ от кормления грудных детей при наличии у них пупочной артериальной или венозной магистралы и отказ от кормления недоношенных новорожденных, если их лечат такими лекарствами, как «Индометацин», «Ибупрофен», а также вазоактивными препаратами. В 2010—2012 гг. после многоцентрового ретроспективного исследования R. D. Christensen и соавт. появилось много публикаций о НЭК, ассоциированном с трансфузией донорских эритроцитов [32, 33]. Это одна из самых тяжелых форм НЭК у недоношенных детей с высоким уровнем хирургического вмешательства и смертности. Сроки возникновения заболевания, как правило, находятся в пределах 48 ч, в большинстве случаев — в течение 12 ч после трансфузии. Это послужило причиной пересмотра показаний к гемотрансфузиям в неонатологии в сторону их ограничения.

Что касается энтерального питания, недавнее хорошо спланированное клиническое испытание продемонстрировало, что увеличение количества питания на 20—30 мл/кг/сут не увеличивает вероятность развития НЭК по сравнению

с более медленным расширением энтеральной нагрузки [34].

Назначение антибиотиков недоношенным детям после рождения очень распространено. Некоторые из них подвергаются воздействию антибиотиков еще пренатально, когда их принимает мать. Имеются данные о негативном влиянии антибиотиков в виде развития дисбактериоза, ведущего к активации воспалительного ответа с развитием НЭК [24]. Выбор стартовой антибактериальной терапии также повод для дискуссий. Наиболее часто используются ампициллин и гентамицин. Большое ретроспективное многоцентровое исследование до и после показало 10-кратное снижение частоты НЭК, когда участвующие центры перешли на комбинацию пиперациллина и тазобактама в качестве антибиотика для начальной терапии предполагаемого сепсиса [35].

Грудное молоко содержит лактобациллы и способствует колонизации кишечника нормальной флорой. Большое внимание было уделено таким препаратам, как пре-, про-, пост- и синбиотики для профилактики НЭК. Пробиотики представляют собой живые организмы, которые вводят через назогастральный зонд в попытке заселить желудочно-кишечный тракт «нормальной» флорой [36]. Пребиотики — это сложные сахара, добавляемые в смеси для новорожденных. Они также присутствуют в доступных смесях.

Хотя метаанализы предполагают пользу от рутинного использования пробиотиков, они содержат мало рекомендаций в отношении того, какие пробиотики следует использовать, какая их оптимальная дозировка, следует ли их использовать в сочетании друг с другом и как долго они должны использоваться. Кроме того, не все пробиотики одинаковы. M. W. Lenfestey и J. Neu справедливо считают, особенно когда речь идет о недоношенных пациентах с очень и экстремально низкой массой тела при рождении, что эти препараты должны пройти многоэтапные испытания с такими же строгими критериями безопасности и эффективности, как и другие фармакологические средства [37].

Материнское молоко является естественным и недорогим средством для надлежащей колонизации новорожденного, имеет другие преимущества, которых нет у про- или пребиотиков. Материнское молоко должно быть первым выбором для вождения соответствующей кишечной колонизации. Пастеризованное донорское грудное молоко должно быть вторым выбором

(из-за его пребиотического, бактериостатического и противовоспалительного действия) [38, 39]. Нуклеарный фактор транскрипции NF-κB активируется упоминавшимся ранее TLR4 и также играет роль в развитии НЭК [40]. В неонатальной модели НЭК отмечается выраженное увеличение указанных факторов. Грудное молоко ингибирует активацию NF-κB в клетках кишечника и тем самым играет защитную роль против НЭК [41].

Контактная информация:

Устинович Юрий Анатольевич — д. м. н., доцент, зав. кафедрой неонатологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. + 375 17 335-05-51.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fitzgibbons S. C., Ching Y., Yu D. et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 44: 1072—6.
2. Guillet R., Stoll S. J., Cums A. T. et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117: 137—42.
3. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology.* 2020; 117: 240—4.
4. Bazacliu C., Neu J. Necrotizing enterocolitis: long term complications. *Curr. Pediatr. Rev.* 2019; 15(2): 115—24.
5. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology.* 2014; 106(4): 289—95.
6. Ключева О. В., Свирский А. А., Заполянский А. В. и др. Оптимальные сроки закрытия кишечных стом у детей, перенесших некротизирующий энтероколит. *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности*, вып. 12; под ред. Е. А. Улезко, И. В. Курловича. Минск: Медисонт; 2019: 269—74.
7. Bell J. M., Ternberg J. L., Feigin R. D. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decision based upon clinical staging. *Ann. Surg.* 1978; 187: 1—7.
8. Walsh M. C., Kleigman R. M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1986; 33: 179—201.
9. Neu J., Modi N., Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: historical perspectives and defining the disease. *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2018; 23(6): 370—3.
10. Soni R., Katana A., Curry J. I. et al. How to use abdominal X-rays in preterm infants suspected of developing necrotizing enterocolitis. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2020; 105(1): 50—7.
11. Kim W. Y., Kim W. S., Kim I. O. et al. Sonographic evaluation of neonates with early-stage necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Radiol.* 2005; 35(11): 1056—61.
12. Kim J. H. Role of abdominal US in diagnosis of NEC. *Clin. Perinatol.* 2019; 46(1): 119—27.
13. Cuna A. C., Lee J. C., Robinson A. L. et al. Bowel ultrasound for the diagnosis of necrotizing enterocolitis: a metaanalysis. *Ultrasound Q.* 2018; 34(3): 113—8.
14. Zamir O., Goldberg M., Udassin R. et al. Idiopathic gastrointestinal perforation in the neonate. *J. Pediatr. Surg.* 1988; 23(4): 335—7.

15. Pumberger W., Mayr M., Kohlhauser C., Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 195(6): 796—803.
16. Vongbhavit K., Underwood M. A. Intestinal perforation in the premature infant. *J. Neonatal Perinatal Med.* 2017; 10(3): 281—9.
17. Paquette L., Friedlich P., Ramanathan R., Seri I. Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J. Perinatol.* 2006; 26(8): 486—92.
18. Shah B. A., Migliori A., Kurihara I. et al. Blood level of inter-alpha inhibitor proteins distinguishes necrotizing enterocolitis from spontaneous intestinal perforation. *J. Pediatr.* 2017; 180: 135—40.
19. McElhinney D. B., Hedrick H. L., Bush D. M. et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 106(5): 1080—7.
20. Spinner J. A., Morris S. A., Nandi D. et al. Necrotizing enterocolitis and associated mortality in neonates with congenital heart disease: a multi-institutional study. *Neonatology.* 2020; 117: 240—4.
21. Caubet J. C., Cianferoni A., Groetch M., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49(9): 1178—90.
22. Petrosino M. I., Scaparrotta A., Di Filippo P. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in children: what's known? What's new? *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 50(3): 99—107.
23. Gosain A., Frykman P. K., Cowles R. A. et al. American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int.* 2017; 33(5): 517—21.
24. Van Belkum M., Mendoza Alvarez L., Neu J. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019; Epub ahead of print. Doi: 10.1007/s00018-019-03316-w.
25. Good M., Sodhi C., Siggers R. et al. Epithelial Growth Factor Attenuates the Severity of Experimental Necrotizing Enterocolitis and Inhibits Toll-Like Receptor 4 Signaling in Enterocytes. *E-PAS.* 2011: 2720—3.
26. Gribar S. C., Sodhi C. P., Richardson W. M. et al. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. *J. Immunol.* 2009; 182: 636—46.
27. Lu J., Jilling T., Li D., Caplan M. S. Polyunsaturated fatty acid supplementation alters proinflammatory gene expression and reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Pediatr. Res.* 2007; 61: 427—32.
28. Гнедько Т. В., Берестень С. А., Остроушко Д. В. Оценка риска развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности, вып. 13; под ред. Е. А. Улезко, И. В. Курловича. Минск: Медисонт; 2020: 256—62.
29. Benkoe T. M., Mechtler T. P., Weninger M. et al. Serum levels of interleukin-8 and gut-associated biomarkers in diagnosing necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J. Pediatr. Surg.* 2014; 49(10): 1446—51.
30. Clark R. H., Gordon P., Walker W. M. et al. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J. Perinatol.* 2012; 32: 199—204.
31. Tumbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M. et al. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449: 804—10.
32. Christensen R. D., Lambert D. K., Henry E. et al. Is “transfusion-associated necrotizing enterocolitis” an authentic pathogenic entity? *Transfusion.* 2010; 50: 1106—12.
33. Mohamed A., Shah P. S. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics.* 2012; 129: 529—40.
34. Dorling J., Abbott J., Berrington J. et al.; SIFT Investigators Group. Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(15): 1434—43.
35. Chong E., Reynold J., Shaw J. et al. Results of a two Center, before and after study of piperacillin-tazobactam versus ampicillin and gentamicin as therapy for suspected sepsis at birth in neonates less than 1500 grams. *J. Perinatol.* 2013; 33(7): 529—32.
36. Sharif S., Meader N., Oddie S. J. et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 10(10): CD005496.
37. Lenfestey M. W., Neu J. Probiotics in newborns and children. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2017; 64(6): 1271—89.
38. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012; 129: 827—41.
39. Quigley M. A., Henderson G., Anthony M. Y., McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 17: CD002971.
40. Yin Y., Liu F., Li Y. et al. mRNA expression of TLR4, TLR9 and NFkappaB in a neonatal murine model of necrotizing enterocolitis. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14: 1953—6.
41. Managlia E., Liu S. X. L., Yan X. et al. Blocking NF-kappaB activation in Ly6c(+) monocytes attenuates necrotizing enterocolitis. *Am. J. Pathol.* 2019; 189: 604—18.

REFERENCES

- Fitzgibbons S. C., Ching Y., Yu D. et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 44: 1072—6.
- Guillet R., Stoll S. J., Curns A. T. et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117: 137—42.
- Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology.* 2020; 117: 240—4.
- Bazacliu C., Neu J. Necrotizing enterocolitis: long term complications. *Curr. Pediatr. Rev.* 2019; 15(2): 115—24.
- Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology.* 2014; 106(4): 289—95.
- Klyueva O. V., Svirskiy A. A., Zapolyanskiy A. V. i dr. Optimal timing of intestinal stomas closure in children with necrotizing enterocolitis. *Sovremennye perinatal'nye meditsinskie tekhnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti, vyp. 12; pod red. E. A. Ulezko, I. V. Kurlovicha. Minsk: Medisont; 2019: 269—74. [(in Russian)]*
- Bell J. M., Ternberg J. L., Feigin R. D. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decision based upon clinical staging. *Ann. Surg.* 1978; 187: 1—7.

8. Walsh M. C., Kleigman R. M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1986; 33: 179—201.
9. Neu J., Modi N., Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: historical perspectives and defining the disease. *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2018; 23(6): 370—3.
10. Soni R., Katana A., Curry J. I. et al. How to use abdominal X-rays in preterm infants suspected of developing necrotizing enterocolitis. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2020; 105(1): 50—7.
11. Kim W. Y., Kim W. S., Kim I. O. et al. Sonographic evaluation of neonates with early-stage necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Radiol.* 2005; 35(11): 1056—61. Kim J.H. Role of abdominal US in diagnosis of NEC. *Clin. Perinatol.* 2019; 46(1): 119—27.
12. Kim J. H. Role of abdominal US in diagnosis of NEC. *Clin. Perinatol.* 2019; 46(1): 119—27.
13. Cuna A. C., Lee J. C., Robinson A. L. et al. Bowel ultrasound for the diagnosis of necrotizing enterocolitis: a metaanalysis. *Ultrasound Q.* 2018; 34(3): 113—8.
14. Zamir O., Goldberg M., Udassin R. et al. Idiopathic gastrointestinal perforation in the neonate. *J. Pediatr. Surg.* 1988; 23(4): 335—7.
15. Pumberger W., Mayr M., Kohlhauser C., Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 195(6): 796—803.
16. Vongbhavit K., Underwood M. A. Intestinal perforation in the premature infant. *J. Neonatal Perinatal Med.* 2017; 10(3): 281—9.
17. Paquette L., Friedlich P., Ramanathan R., Seri I. Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J. Perinatol.* 2006; 26(8): 486—92.
18. Shah B. A., Migliori A., Kurihara I. et al. Blood level of inter-alpha inhibitor proteins distinguishes necrotizing enterocolitis from spontaneous intestinal perforation. *J. Pediatr.* 2017; 180: 135—40.
19. McElhinney D. B., Hedrick H. L., Bush D. M. et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 106(5): 1080—7.
20. Spinner J. A., Morris S. A., Nandi D. et al. Necrotizing enterocolitis and associated mortality in neonates with congenital heart disease: a multi-institutional study. *Neonatology.* 2020; 117: 240—4.
21. Caubet J. C., Cianferoni A., Groetch M., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49(9): 1178—90.
22. Petrosino M. I., Scaparrotta A., Di Filippo P. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in children: what's known? What's new? *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 50(3): 99—107.
23. Gosain A., Frykman P.K., Cowles R.A. et al. American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int.* 2017; 33(5): 517—21.
24. Van Belkum M., Mendoza Alvarez L., Neu J. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019; Epub ahead of print. Doi: 10.1007/s00018-019-03316-w.
25. Good M., Sodhi C., Siggers R. et al. Epithelial Growth Factor Attenuates the Severity of Experimental Necrotizing Enterocolitis and Inhibits Toll-Like Receptor 4 Signaling in Enterocytes. *E-PAS.* 2011: 2720—3.
26. Gribar S. C., Sodhi C. P., Richardson W. M. et al. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. *J. Immunol.* 2009; 182: 636—46.
27. Lu J., Jilling T., Li D., Caplan M. S. Polyunsaturated fatty acid supplementation alters proinflammatory gene expression and reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Pediatr. Res.* 2007; 61: 427—32.
28. Gned'ko T. V., Beresten' S. A., Ostroushko D. V. Assessing the risk of necrotizing enterocolitis developing in premature newborns. *Sovremennyye perinatal'nye meditsiskie tekhnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti, vyp. 13; pod red. E. A. Ulezko, I. V. Kurlovicha. Minsk: Medisont; 2020: 256—62. [(in Russian)]*
29. Benkoe T. M., Mechtler T. P., Weninger M. et al. Serum levels of interleukin-8 and gut-associated biomarkers in diagnosing necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J. Pediatr. Surg.* 2014; 49(10): 1446—51.
30. Clark R. H., Gordon P., Walker W. M. et al. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J. Perinatol.* 2012; 32: 199—204.
31. Tumbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M. et al. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449: 804—10.
32. Christensen R. D., Lambert D. K., Henry E. et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? *Transfusion.* 2010; 50: 1106—12.
33. Mohamed A., Shah P. S. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics.* 2012; 129: 529—40.
34. Dorling J., Abbott J., Berrington J. et al.; SIFT Investigators Group. Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(15): 1434—43.
35. Chong E., Reynold J., Shaw J. et al. Results of a two Center, before and after study of piperacillin-tazobactam versus ampicillin and gentamicin as therapy for suspected sepsis at birth in neonates less than 1500 grams. *J. Perinatol.* 2013; 33(7): 529—32.
36. Sharif S., Meader N., Oddie S. J. et al. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 10(10): CD005496.
37. Lenfestey M. W., Neu J. Probiotics in newborns and children. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2017; 64(6): 1271—89.
38. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012; 129: 827—41.
39. Quigley M. A., Henderson G., Anthony M. Y., McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 17: CD002971.
40. Yin Y., Liu F., Li Y. et al. mRNA expression of TLR4, TLR9 and NFkappaB in a neonatal murine model of necrotizing enterocolitis. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14: 1953—6.
41. Managlia E., Liu S. X. L., Yan X. et al. Blocking NF-kappaB activation in Ly6c(+) monocytes attenuates necrotizing enterocolitis. *Am. J. Pathol.* 2019; 189: 604—18.

Поступила 08.06.2022.

Принята к печати 24.06.2022.



М. Ч. МАТЮКЕВИЧ

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Рост заболеваемости и хроническое прогрессирующее течение сердечной недостаточности (СН) требует поиска доступных предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с СН и фибрилляцией предсердий (ФП) для своевременной оптимизации медикаментозной терапии.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь ЭКГ-параметров с риском госпитализации по причине прогрессирования СН у пациентов с СН и ФП.

Материал и методы. Всего 88 пациентов с постоянной или персистирующей формой ФП, СН с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 50 %. Показатели процессов деполаризации и реполяризации ЛЖ (продолжительность QRS, дисперсия QRS (QRSd) и продолжительность скорректированного интервала QT) рассчитывали вручную на поверхностной ЭКГ. Интегральные параметры электрической стабильности миокарда ЛЖ (фрагментации QRS и пространственный угол QRS-T) рассчитывали автоматически с использованием программы «Интекар 7.3». Первичная конечная точка — госпитализация по причине прогрессирования СН.

Результаты. Пациенты, госпитализированные по причине прогрессирования СН за период наблюдения, на момент включения в исследование имели значимо большую продолжительность комплекса QRS (114 [100; 119] мс против 106 [97; 115] мс; $p=0,01$) и QRSd (39 [33; 42] мс против 28 [25; 36] мс; $p=0,005$). Пациенты с СН и ФП, у которых продолжительность комплекса QRS была ≥ 110 мс, имели повышенный риск госпитализации по причине прогрессирования СН, при этом относительный риск (RR) = $2,718 \pm 0,378$ (95 % ДИ (1,295 — 5,703)), для показателя QRSd $\geq 35,00$ мс RR = $5,019 \pm 0,39$ (95 % ДИ (2,336 — 10,783)).

Заключение. Увеличение QRSd ассоциировано с повышенным риском госпитализации, связанной с прогрессированием СН у пациентов с ФП, и обладает большей прогностической значимостью по сравнению с продолжительностью QRS.

Ключевые слова: дисперсия QRS, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, госпитализация.

Relevance. Increasing morbidity and chronic progressive course of heart failure (HF) requires the relevant and valuable predictors of adverse outcomes in patients with heart failure and atrial fibrillation (AF) for timely optimization of drug therapy.

Objective. To evaluate prognostic significance of ECG parameters in risk assessment of hospitalization due to HF progression in patients with AF.

Materials and methods. Totally 88 patients with sustained or persistent AF, HF with left ventricular (LV) ejection fraction <50 %. Indicators of LV depolarization and repolarization (QRS, QRS dispersion (QRSd) and QT corrected interval) were measured manually on the surface ECG. Integral parameters of LV electrical stability (QRS fragmentation and spatial angle QRS-T) were calculated automatically with "Intecard 7.3" software. The primary endpoint — hospitalization due to progression of HF.

Results. Patients who were hospitalized due to progression of HF, at the point of inclusion in the study had a significantly longer QRS duration (114 [100; 119] ms versus 106 [97; 115] ms; $p=0,01$) and QRS dispersion (39 [33; 42] ms versus 28 [25; 36] ms; $p=0,005$). QRS duration cut-off ≥ 110 ms predicts risk of hospitalization due to HF progression RR = $2,718 \pm 0,378$ [95 % ДИ от 1,295 до 5,703], QRSd $\geq 35,00$ ms predicts risk of hospitalization due to HF progression RR = $5,019 \pm 0,39$ [95 % ДИ от 2,336 до 10,783].

Conclusion. An increase in QRSd is associated with an increased risk of hospitalization due to HF progression in patients with AF and has a greater prognostic value compared to QRS duration.

Key words: QRS dispersion, heart failure, atrial fibrillation, hospitalization.

HEALTHCARE; 2022; 10: 31—37.

ELECTROCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF HEART FAILURE PROGRESSION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

M. Ch. Matsiukevich

Сердечная недостаточность (СН) — это хроническое состояние, распространенность которого достигает 2 % в развитых странах и имеет тенденцию к прогрессивному росту. Пациенты с СН обладают крайне неблагоприятным прогнозом, показатель смертности может достигать 50 % в первые 5 лет после установления диагноза и 80 % в первые 10 лет. Одним из предикторов неблагоприятного исхода является госпитализация по причине прогрессирования СН, около половины пациентов госпитализируются повторно в течение 6 мес после выписки и около 30 % умирают в течение 1 года [1]. Объективными критериями эффективности ведения пациентов с СН являются снижение смертности и случаев госпитализации, связанных с прогрессированием СН. В исследовании J. Butler и соавт. [2] пациенты с СН, госпитализированные повторно по причине прогрессирования СН, чаще страдали фибрилляцией предсердий (ФП), что может свидетельствовать о высоком бремени ФП среди данных пациентов. По результатам исследования M. Shanhoury и соавт. [3], наличие у пациентов с СН признаков электрической нестабильности миокарда левого желудочка (ЛЖ) отражает прогрессирование процессов его ремоделирования и может быть ассоциировано с повышением риска развития декомпенсации СН.

Поверхностная электрокардиограмма (ЭКГ) как самый распространенный диагностический метод является полезным инструментом для определения пациентов высокой группы риска, у которых при наличии дополнительных провоцирующих факторов увеличивается риск наступления неблагоприятного исхода. Применение компьютерных ЭКГ-программ в силу своей доступности и высокой информативности вызывает все больший интерес к сложным интегральным ЭКГ-показателям, в частности пространственному углу QRS-T и фрагментации комплекса QRS (fQRS) [4, 5]. Учитывая возрастающую экономическую нагрузку на систему здравоохранения, связанную с ростом заболеваемости и хроническим прогрессирующим течением СН, целесообразен поиск широко доступных предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с СН и ФП для своевременной оптимизации медикаментозной терапии.

Цель исследования — оценка взаимосвязи ЭКГ-показателей с риском госпитализации по причине прогрессирования СН у пациентов с СН и ФП.

Материал и методы

В исследовании участвовали 88 пациентов с постоянной или персистирующей (более 12 мес) формой ФП, СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50 %. Критерии включения: документально зафиксированная манифестация СН в течение не менее 3 мес до момента включения в исследование. На момент включения в исследование все пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии. Критерии исключения: пароксизмальная форма ФП, острый инфаркт миокарда (ИМ) или ИМ давностью менее 6 мес в анамнезе, прогрессирующая стенокардия напряжения, острый миокардит, СН в стадии декомпенсации, структурные заболевания клапанов, оперированные клапанные пороки любой локализации, полная блокада одной из ножек пучка Гиса, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор или электрокардиостимулятор, выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/м²), изменения уровня гормонов щитовидной железы и электролитные нарушения. На момент включения в исследование всем пациентам были выполнены трансторакальная ЭхоКГ в положении пациента лежа на левом боку с использованием стандартных ЭхоКГ-позиций, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с трехканальной записью для оценки среднесуточных показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС). Запись ЭКГ в 12 отведениях выполнялась после 10-минутного отдыха на спине, скорость записи — 50 мм/с, амплитуда — 10 мм/мВ. Длительность комплекса QRS рассчитывали вручную по самому широкому комплексу QRS в любом отведении. Дисперсию QRS (QRSd) рассчитывали вручную как разницу между максимальным и минимальным значениями в 12 отведениях. Показатели fQRS и пространственный угол QRS-T оценивали автоматически с использованием 12-канальной цифровой ЭКГ системы для диагностики и прогнозирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий «Интекард 7.3» (Кардиан). Зарегистрированный кардиокомплекс PQRST подвергался автоматической разметке с определением границ зубца P, комплекса QRS и окончания зубца T. Продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) рассчитывали по формулам Fridericia и Hodges. Наличие фрагментации QRS для QRS менее 120 мс определялось при

наличии дополнительного зубца R', зазубренность R или насечка в области надгребенья зубца S как минимум в двух смежных отведениях; для QRS более 120 мс — наличие более одного зубца R'', или как минимум на одну насечку R или S больше, чем при типичной морфологии блокадного комплекса QRS. Дополнительно наличие фрагментации QRS определялось в бассейне левой коронарной артерии (ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА). Данные проверяли вручную с их возможной коррекцией. Угол QRS-T вычисляли автоматически как пространственный угол между вектором QRS и вектором T.

Первичная конечная точка — госпитализация по причине прогрессирования СН. Критерии прогрессирования СН: нарастание клинических симптомов СН; повышение функционального класса по New York Heart Association; повышение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 2.6.5 (ООО «Статтех», Россия). Сравнение уровней показателей между 2 группами осуществляли при помощи непараметрического критерия U-критерий Манна — Уитни.

Апостериорные попарные сравнения уровней показателей между группами проводили при помощи критерия Манна — Уитни с последующей коррекцией р-значений по методу Бонферрони. Описательные статистики численных показателей были представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me — медиана, [Lq — 25-й процентиль; Uq — 75-й процентиль]. Качественные показатели в группах описывали при помощи абсолютной (n) и относительной частот встречаемости (процент). Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Все участники были проинформированы об участии в исследовании и подписали информированное согласие на участие. Исследование соответствует Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты и обсуждение

Период наблюдения составил 11,4 [8; 14] мес. Пациенты с СН и ФП, госпитализированные за период наблюдения, были включены в 1-ю группу — 23 (26,1 %) пациента; во 2-ю вошли 65 (73,9 %) пациентов, которые не были госпитализированы. За время наблюдения пациенты обеих групп находились на сопоставимой медикаментозной терапии по СН и антиаритмической терапии, (табл. 1).

Таблица 1

Структура медикаментозной терапии

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
БАБ:	23 (100 %)	63 (97 %)	0,9
метопролол	11 (48,8 %)	42 (64,6 %)	0,2
бисопролол	3 (13 %)	7 (10,8 %)	0,9
карведилол	9 (34,8 %)	14 (21,5 %)	0,1
Амиодарон	2 (8,7 %)	9 (13,8 %)	0,9
иАПФ:	8 (34,8 %)	34 (52,3 %)	0,2
рампиприл	5 (21,7 %)	24 (36,9 %)	0,3
эналаприл	1 (4,3 %)	1 (1,5 %)	0,9
периндоприл	1 (4,3 %)	5 (7,7 %)	0,8
лизиноприл	1 (4,3 %)	4 (6,1 %)	0,9
БРА:	7 (30,4 %)	17 (26,1 %)	0,9
лозартан	4 (17,4 %)	7 (10,8 %)	0,6
валсартан	3 (13 %)	6 (9,2 %)	0,9
кандесартан	0 (0 %)	4 (6,1 %)	0,8
АРНИ	6 (26,1 %)	10 (15,4 %)	0,4
АМКР	15 (65,2 %)	44 (67,7 %)	0,9
Петлевые диуретики	12 (52,2 %)	24 (37 %)	0,4
Статины	22 (95,6 %)	61 (93,8 %)	0,9
Антикоагулянтная терапия:	19 (82,6 %)	60 (92,3 %)	0,4
НОАК	8 (34,8 %)	22 (33,8 %)	0,8
варфарин	11 (47,8 %)	38 (58,5 %)	0,5

Примечание: БАБ — бета-адреноблокаторы; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; НОАК — новые оральные антикоагулянты.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, основным факторам риска и структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (табл. 2).

На момент включения в исследование для пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й характерны значимо большие размеры левого предсердия (49 [44,5; 51,5] мм против 45 [42; 48] мм; $p=0,01$), конечно-диастолический объем ЛЖ (200 [171,5; 230] мл против 179 [158; 198] мл; $p=0,01$), конечно-систолический объем ЛЖ (120 [97,5; 159] мл против 98,5 [83; 126] мл; $p=0,01$), а также отмечалась тенденция к более низкой ФВ ЛЖ, но уровень статистической значимости не был достигнут (38,5 [33,5; 45] % против 41 [39; 46] %; $p=0,1$). Показатели средней ЧСС за сутки были сопоставимы между пациентами 1-й и 2-й групп (87,5 [74,5; 98,5] уд/мин против 83 [74; 99] уд/мин соответственно; $p=0,8$).

Пациенты, которые были госпитализированы по причине прогрессирования СН за период на-

блюдения, на момент включения в исследование имели значимо большую продолжительность комплекса QRS и QRSd (табл. 3). При оценке вероятности госпитализации, связанной с прогрессированием СН в зависимости от показателей продолжительности QRS и QRSd, которые были получены на момент включения в исследование, построены прогностические модели для каждого из маркеров. В первой модели предиктором являлся показатель продолжительности QRS, во второй модели — QRSd, характеристика моделей представлена в табл. 4.

Среди всех пациентов с СН и ФП обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь между показателями ФВ ЛЖ и QRSd ($p=0,25$; $p < 0,05$) и продолжительностью QRS ($p=0,22$; $p < 0,05$). Пациенты с СН и ФП, у которых продолжительность комплекса QRS была ≥ 110 мс, имели повышенный риск госпитализации по причине прогрессирования СН, при этом относительный риск (RR) = $2,718 \pm 0,378$ (95 %

Таблица 2

Общая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, лет	58 [52; 65,5]	60 [53; 64]	0,7
Мужской пол	21 (91,3 %)	56 (86,1 %)	0,8
ИМТ, кг/м ²	30 [26,4; 34,9]	31,6 [28,4; 34,7]	0,6
СКФ, мл/мин/1,73м ²	57 [49; 69,5]	66 [51,5; 74]	0,2
Дислипидемия	14 (60,9 %)	40 (61,5 %)	0,5
Продолжительность ФП, мес	17 [12; 60]	23,5 [12,5; 44]	0,4
Риск по шкале CHA ₂ -DS ₂ -VASc ≥ 4 балла	8 (34,8 %)	20 (30,8 %)	0,9
Структура ССЗ			
ИБС	19 (82,6 %)	61 (93,8 %)	0,2
ССН	14 (60,9 %)	39 (60 %)	0,9
Перенесенный ИМ	4 (17,4 %)	21 (32,3 %)	0,3
СН (NYHA)			
ФК I	1 (4,3 %)	3 (4,6 %)	0,9
ФК II	13 (56,5 %)	42 (64,6 %)	0,7
ФК III	9 (39,1 %)	20 (30,8 %)	0,8
АГ	22 (95,6 %)	61 (93,8 %)	0,9

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации (СКД-EP1); ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССН — стабильная стенокардия напряжения; АГ — артериальная гипертензия; ФК NYHA — функциональный класс New York Heart Association.

Таблица 3

Данные поверхностной ЭКГ

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
ЧСС, уд/мин	89 [78; 109]	81 [68; 95]	0,1
Ширина QRS, мс	113 [100; 119]	106 [97; 115]	0,01
QRSd, мс	39 [33; 40]	28 [25; 36]	0,005
QTc (Fredericia), мс	401 [389; 421]	396 [385,5; 418,5]	0,6
QTc (Hodges), мс	412 [400; 421]	409 [394; 420]	0,5
Наличие fQRS в бассейне ЛКА	11 (47,8 %)	26 (40 %)	0,3
Наличие fQRS в бассейне ПКА	5 (21,7 %)	13 (20 %)	0,9
Пространственный угол QRS-T°	124 [106,5; 142,5]	112 [72; 144]	0,1

Примечание: QRSd — дисперсия комплекса QRS; fQRS — фрагментация QRS.

Таблица 4

Характеристики ROC-анализа для показателей QRS и QRSd

Показатель	cut-off	AUC (95 % ДИ)	Se, %	Sp, %	p
QRS, мс	110,00	0,652 ± 0,067 (0,52 — 0,783)	68	65,7	0,026
QRSd, мс	35,00	0,716 ± 0,075 (0,569 — 0,864)	70,8	80,9	0,006

Примечание: cut-off — пороговое значение предиктора модели; AUC — площадь под ROC-кривой; 95 % ДИ — нижняя и верхняя граница 95 % доверительного интервала; Se — чувствительность; Sp — специфичность; p — уровень статистической значимости.

ДИ (1,295—5,703)), для показателя QRSd $\geq 35,00$ мс RR = 5,019 ± 0,39 (95 % ДИ (2,336—10,783)).

Пространственная дисперсия комплекса QRS — относительно малоизученный ЭКГ-маркер, который отражает структурную и электрическую разнородность миокарда ЛЖ, что свидетельствует о прогрессировании процессов ремоделирования миокарда ЛЖ и связанном с этим повышением риска неблагоприятного исхода у пациентов со структурной патологией сердца [6]. Так, R. Jain и соавт. [7] показали, что увеличение QRSd ≥ 34 мс является независимым предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий и смерти у пациентов без установленного диагноза ССЗ. В исследовании M. I. Anastasiou-Nana [8] у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ (<35 %) отмечалось увеличение продолжительности комплекса QRS и QRSd, а QRSd была значительно выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими (54±17 мс против 46±16 мс; $p < 0,02$), при проведении многофакторного регрессионного анализа QRSd являлась независимым предиктором смерти при ССЗ ($p = 0,001$) и предиктором ВСС ($p = 0,04$). У пациентов с СН значение QRSd 40 мс является пороговым для определения лиц со значительными структурными изменениями миокарда, подтвержденными визуализирующими методами, а пороговое значение QRSd ≥ 46 мс у пациентов с СН ассоциировано с повышенным риском смерти в течение 3 лет у практически здоровых лиц (RR=3,85). При включении QRSd в модель оценки отдаленных последствий для пациентов с СН ФК I — III NYHA показатель QRSd ≥ 46 был независимым предиктором смертности от всех причин (OR = 1,01, (95 % ДИ (1,02—1,1); $p = 0,004$) [9].

Продолжительность комплекса QRS на поверхностной ЭКГ является относительно чувствительным и специфичным маркером систолической функции ЛЖ. Удлинение интервала

QRS >120 мс, без наличия блокады ножек пучка Гиса является отражением нарушения внутривентрикулярной проводимости и ассоциировано с ухудшением функции ЛЖ и более высоким уровнем смертности от всех причин по сравнению с пациентами с продолжительностью QRS <120 мс в общей популяции [10]. Продолжительность комплекса QRS также обладает прогностической значимостью в отношении неблагоприятного исхода у пациентов с СН. J. Ae Hong и соавт. [11] связывают увеличение продолжительности комплекса QRS с повышенным риском смерти в 30-дневный период после госпитализации у пациентов с острой СН. При оценке исхода в зависимости от показателя продолжительности комплекса QRS (<90 мс, 90 — 110 мс, >110 мс) пациенты с большей продолжительностью QRS имели более неблагоприятный краткосрочный прогноз (смертность в течение первых 7 сут составила 0,6, 6 и 18 % соответственно; $p < 0,001$) и более неблагоприятный долгосрочный прогноз (смертность в течение первого года — 3, 11 и 26 % соответственно; $p < 0,001$). A. Marschall и соавт. [14] показали, что у пациентов с СН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ продолжительность QRS ≥ 120 мс являлась независимым предиктором прогрессирования СН в многофакторном анализе (HR=8,92; $p < 0,001$) независимо от наличия у пациентов ФП.

В настоящее время нет общепринятого порогового значения продолжительности комплекса QRS для оценки риска прогрессирования СН. Для этого существует ряд причин, в первую очередь отсутствует единая методология определения продолжительности комплекса QRS в популяции пациентов с СН. В проводимых исследованиях при измерении продолжительности QRS применяются различные методики: цифровая обработка данных, среднее значение нескольких комплексов QRS или измерение по

самому широкому комплексу QRS на ЭКГ [12]. Высокая вероятность погрешности при цифровой обработке данных, неоднозначность в определении отведения, максимально точно отражающего изменения внутрижелудочковой проводимости в различных областях миокарда ЛЖ, а также необходимого количества комплексов QRS для расчета среднего значения могут быть значимыми ограничениями в интерпретации результатов. При этом определение продолжительности QRS по самому широкому комплексу на ЭКГ может быть достаточно универсальным методом оценки продолжительности депolarизации для пациентов со структурной патологией миокарда ЛЖ.

Согласно результатам исследования E. Chavez-Gonzalez и соавт. [13], показатель QRSd ≥ 47 мс имеет лучшую прогностическую способность по сравнению с продолжительностью комплекса QRS в оценке снижения систолической функции ЛЖ. Данный показатель можно использовать для диагностики еще на этапе отсутствия клинических симптомов, позволяя корректировать медикаментозное лечение для предотвращения прогрессирования СН и улучшения качества жизни.

В представленном исследовании QRSd и продолжительность QRS являются предикторами прогрессирования СН. Полученные результаты согласуются с уже имеющимися по этому вопросу научными данными, при этом показатель QRSd ≥ 35 мс обладает большей прогностической значимостью (RR = 5,019 \pm 0,39, 95 % ДИ (2,336—10,783)) по сравнению с показателем продолжительности QRS ≥ 110 мс (RR = 2,718 \pm 0,378, 95 % ДИ (1,295—5,703)). Более низкое пороговое значение QRSd по сравнению с результатами предыдущих исследований можно объяснить тем, что в настоящем исследовании пациенты имели более высокие показатели ФВ ЛЖ, а также определены более мягкие конечные точки в дизайне исследований. Насколько известно, данное исследование является первым в оценке клинической значимости QRSd у пациентов с СН и ФП. Оно имеет ограничения, так как в условиях нестабильной эпидемиологической обстановки, связанной с пандемией COVID-19, пациенты предпочитали соблюдать режим самоизоляции, что могло оказать влияние на показатель частоты госпитализации. Учитывая имеющиеся ограничения исследования, полученные результаты

следует подтвердить на большей выборке пациентов.

Таким образом, увеличение дисперсии комплекса QRS ассоциировано с повышенным риском госпитализации, связанной с прогрессированием СН у пациентов с ФП, и обладает большей прогностической значимостью по сравнению с продолжительностью комплекса QRS. Применение QRSd может быть полезно в оценке риска прогрессирования СН, что предполагает оптимизацию терапевтических подходов и тщательное наблюдение пациентов с целью ее профилактики.

Контактная информация:

Матюкевич Марина Чеславовна — аспирант.
Гродненский государственный медицинский университет.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.
Сл. тел. +375 152 68-71-09.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев А. В., Беленков Ю. Н., Мацюкевич М. Ч., Снежицкий В. А. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. *Кардиология*. 2021; 61(2): 91—8. doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1348.
2. Butler J., Djatche L. M., Sawhney B. et al. Clinical and Economic Burden of Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event. *Adv. Ther.* 2020; 37(9): 4015—32. doi:10.1007/s12325-020-01456-1.
3. Sanhoury M., Mohamed F., Sadaka M. et al. The clinical impact of asymptomatic ventricular arrhythmias on the outcome of heart failure patients with reduced ejection fraction. *Egypt Heart J.* 2022; 74(11). doi:10.1186/s43044-022-00247-z.
4. Муромцева Г. А., Айду Э. А., Макарова Ю. К. и др. Ассоциация увеличенного пространственного угла QRS-T с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере одного из регионов исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(5): 3000. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3000>.
5. Zareba W. QRS fragmentations as predictors of arrhythmic events. *Kardiol Pol.* 2020 Nov 25; 78(11): 1084-1085. doi: 10.33963/KP.15687.
6. Oguanobi N. I., Odenigbo C. U., Oguejofor O. C et al. Determinants of spatial dispersion of P-wave, QRS-complex, and QT-Interval on 12-lead Electrocardiogram in Apparently Healthy Adults. *Int. J. Clin. Cardiol.* 2021; 8: 218. Doi.org/10.23937/2378-2951/1410218.
7. Jain R., Gautam S., Wu C. et al. Prognostic implications of QRS dispersion for major adverse cardiovascular events in asymptomatic women and men: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2019; 56: 45—53. doi:10.1007/s10840-019-00614-y.
8. Anastasiou-Nana M. I., Nanas J. N., Karagounis L. A. et al. Relation of dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure to cardiac and sudden death mortality. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85(10): 1212—7. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00730-x. PMID: 10802003.

9. Donoiu I., Tartea G. C., Chavez-Gonzales E. Is there a utility for QRS dispersion in clinical practice? *J. Mind and Med. Sci.* 2017; 4(Iss. 2, Art. 7). doi:10.22543/7674.42.P132141.

10. Chen X., Hansson P. O., Thunstrom E. et al. Incremental changes in QRS duration as predictor for cardiovascular disease: a 21-year follow-up of a randomly selected general population. *Sci. Rep.* 2021; 11: 13652. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93024-y>.

11. Hong J. A., Kim M. S., Park H. et al. Prognostic Value of QRS Duration among Patients with Cardiogenic Shock Complicating Acute Heart Failure: Data from the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) Registry. *Int. J. Heart Fail.* 2020; 2(2): 121—30. <https://doi.org/10.36628/ijhf.2019.0016>.

12. Kashani A., Barold S. S. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2183—92.

13. Chavez-Gonzalez E., Nodarse-Concepcion A., Donoiu I. et al. Increased QRS duration and dispersion are associated with mechanical dyssynchrony in patients with permanent right ventricular apical pacing. *Discoveries (Craiova)*. 2021; 9(2): e128. doi: 10.15190/d.2021.7.

14. Marschall A., Del Castillo Carnevali H., Fernandez Pascual C. et al. Incidence and Predictors of Progression in Asymptomatic Patients With Stable Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* 2021; 152: 88—93. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.044.

REFERENCES

1. Ardashev A. V., Belenkov Yu. N., Matsiukevich M. Ch., Snezhitskiy V. A. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. *Kardiologiya*. 2021; 61(2): 91—8. doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1348. [(in Russian)]

2. Butler J., Djatche L. M., Sawhney B. et al. Clinical and Economic Burden of Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event. *Adv. Ther.* 2020; 37(9): 4015—32. doi:10.1007/s12325-020-01456-1.

3. Sanhoury M., Mohamed F., Sadaka M. et al. The clinical impact of asymptomatic ventricular arrhythmias on the outcome of heart failure patients with reduced ejection fraction. *Egypt Heart J.* 2022; 74(11). doi:10.1186/s43044-022-00247-z.

4. Muromtseva G. A., Aidu E. A., Makarova Yu. K. i dr. Associations of increased spatial QRS-T angle with cardiovascular risk factors: data from the regional sample of ESSE-RF study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*.

2021; 20(5): 3000. doi:10.15829/1728-8800-2021-3000. [(in Russian)]

5. Zareba W. QRS fragmentations as predictors of arrhythmic events. *Kardiol Pol.* 2020 Nov 25; 78(11): 1084-1085. doi: 10.33963/KP.15687.

6. Oguanobi N. I., Odenigbo C. U., Oguejiofor O. C et al. Determinants of spatial dispersion of P-wave, QRS-complex, and QT-Interval on 12-lead Electrocardiogram in Apparently Healthy Adults. *Int. J. Clin. Cardiol.* 2021; 8: 218. Doi.org/10.23937/2378-2951/1410218.

7. Jain R., Gautam S., Wu C. et al. Prognostic implications of QRS dispersion for major adverse cardiovascular events in asymptomatic women and men: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2019; 56: 45—53. doi:10.1007/s10840-019-00614-y.

8. Anastasiou-Nana M. I., Nanas J. N., Karagounis L. A. et al. Relation of dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure to cardiac and sudden death mortality. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85(10): 1212—7. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00730-x. PMID: 10802003.

9. Donoiu I., Tartea G. C., Chavez-Gonzales E. Is there a utility for QRS dispersion in clinical practice? *J. Mind and Med. Sci.* 2017; 4(Iss. 2, Art. 7). doi:10.22543/7674.42.P132141.

10. Chen X., Hansson P. O., Thunstrom E. et al. Incremental changes in QRS duration as predictor for cardiovascular disease: a 21-year follow-up of a randomly selected general population. *Sci. Rep.* 2021; 11: 13652. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93024-y>.

11. Hong J. A., Kim M. S., Park H. et al. Prognostic Value of QRS Duration among Patients with Cardiogenic Shock Complicating Acute Heart Failure: Data from the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) Registry. *Int. J. Heart Fail.* 2020; 2(2): 121—30. <https://doi.org/10.36628/ijhf.2019.0016>.

12. Kashani A., Barold S. S. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2183—92.

13. Chavez-Gonzalez E., Nodarse-Concepcion A., Donoiu I. et al. Increased QRS duration and dispersion are associated with mechanical dyssynchrony in patients with permanent right ventricular apical pacing. *Discoveries (Craiova)*. 2021; 9(2): e128. doi: 10.15190/d.2021.7.

14. Marschall A., Del Castillo Carnevali H., Fernandez Pascual C. et al. Incidence and Predictors of Progression in Asymptomatic Patients With Stable Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* 2021; 152: 88—93. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.044.

Поступила 14.04.2022.

Принята к печати 27.05.2022.

Е. П. МАРТЫНОВ, А. И. ШМАК, Ф. В. ЕРЗИНКЯН, А. А. КОТОВ,
А. С. МЕДВЕДЕВА, А. А. ЕВМЕНЕНКО, С. В. ОТЧЕНАШ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ И АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Представлены сравнительные результаты хирургического и комплексного лечения пациентов при резектабельном раке поджелудочной железы (РПЖ). Отражена практическая значимость полученных отдаленных результатов в лечении РПЖ, особенности проведения комплексного лечения с использованием неоадъювантной и адъювантной химиолучевой терапии.

Ключевые слова: комплексное лечение, рак поджелудочной железы, неоадъювантная и адъювантная химиолучевая терапия.

The article presents comparative results of surgical and complex treatment of patients with resectable pancreatic cancer (RPC). The practical significance of the obtained long-term results in the treatment of RPC, the features of complex treatment with the use of neoadjuvant and adjuvant chemoradiotherapy are presented.

Key words: complex treatment, pancreatic cancer, neoadjuvant and adjuvant chemoradiotherapy.

HEALTHCARE. 2022; 10: 38—45.

LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL AND COMPLEX TREATMENT WITH THE USE OF NEOADJUVANT AND ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY IN RESECTABLE PANCREATIC CANCER

E. P. Martynov, A. I. Shmak, F. V. Yezinkyan, A. A. Kotov, A. S. Medvedeva, A. A. Evmenenko, S. V. Otchenash

Рак поджелудочной железы (РПЖ) до настоящего времени остается нерешенной проблемой современной онкологии. В настоящее время по данным ВОЗ РПЖ занимает 11-ю позицию среди злокачественных новообразований в мире по заболеваемости. В 2020 г. в мире было зарегистрировано 495 773 новых случая РПЖ, в тот же год этот недуг унес жизни 466 003 человек, занимая в структуре онкологической смертности 7-е место. В странах Европы отмечен активный рост заболеваемости и смертности от РПЖ, прогнозируется, что он станет второй ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований к 2030 г. [1, 2].

До настоящего времени радикальная операция в сочетании с адъювантной химиотерапией остается стандартным методом лечения резектабельного РПЖ. Хирургическое лечение выполнимо лишь у 10—15 % пациентов с опухолями головки и у 10 % с локализацией в хвосте и теле поджелудочной железы [4]. Причем у оперированных пациентов 5-летняя выживаемость составляет менее 20 % с медианой (Me) от 15 до 17 мес. При современных хирургических методиках послеоперационная летальность не превышает 5 %. Выполнение R0 резекции, размер опухоли и отсутствие метастазов в лимфатических узлах являются главными прогностическими показателями для долгосрочной

выживаемости [2, 3]. По данным морфологического исследования, у подавляющего большинства пациентов с резектабельным РПЖ обнаруживается поражение регионарных лимфоузлов (около 90 %), более чем у 50 % имеется периневральная опухолевая инвазия за пределами железы [4, 5]. Для данной формы рака характерно биологически обусловленное крайне агрессивное течение. При выявленной локальной форме РПЖ с наличием скрытых метастазов при иммуноцитохимическом исследовании у 33 % пациентов обнаруживаются микрометастазы опухоли по брюшине, у 43 % — в костном мозге [6]. Таким образом, радикальная операция, предпринятая по поводу РПЖ, носит характер циторедуктивной. Поэтому прогрессирование заболевания после так называемого радикального лечения является, скорее, правилом, нежели исключением. При этом при прогрессировании заболевания в 1/3 случаев развивается изолированный локорегионарный рецидив, в 1/3 — только отдаленные метастазы, остальной 1/3 — их сочетание [4, 7, 8]. Результаты хирургического лечения приблизились к пределу своих возможностей и остаются неудовлетворительными, что требует поиска новых методов комбинированного лечения. Наибольшее распространение в комплексе лечебных мероприятий как дополнение к радикальной

операции получила химиолучевая терапия (ХЛТ) как в неоадъювантном, так и в адъювантном режиме [9—13]. С учетом накопленных данных должна быть использована химиотерапия как неоадъювантная (НХЛТ), так и адъювантная (АХЛТ) с целью системного воздействия на опухолевый процесс, помимо локального.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное исследование включены пациенты с установленным в 2008—2021 гг. диагнозом «рак поджелудочной железы I—III стадии». У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически — «протоковая аденокарцинома».

В РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова разработан метод комплексного лечения пациентов. Применение данного метода заключается в использовании НХЛТ, которая включает проведение лучевой терапии в разовой очаговой дозе (РОД) 4 Гр, суммарной очаговой дозе (СОД) 32 Гр (эквивалент СОД 46 Гр) на фоне приема перорально фторафура (лекарственного средства фторпиримидинового ряда) в суточной дозе 800—1000 мг/м² (10—25 мг/кг). АХЛТ включает проведение лучевой терапии в РОД 2 Гр и СОД 40 Гр на фоне приема фторафура в суточной дозе 800—1000 мг/м² (10—25 мг/кг). После завершения лучевой терапии пероральный прием фторафура в суточной дозе 800—1000 мг/м² (10—25 мг/кг) продолжается непрерывно до 6 мес от начала послеоперационного лечения.

Всем пациентам на этапе предлучевой подготовки в положении лежа на спине выполняли компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости на мультidetекторном компьютерном томографе с толщиной томографического среза 5,0 мм с пероральным приемом водорастворимого контрастного вещества.

Клинический объем облучения (CTV) включал опухоль (с клиренсом отступа от опухоли 2 см дистальнее и проксимальнее) зоны регионарного лимфогенного метастазирования (с клиренсом отступа от ложа удаленной опухоли 2 см дистальнее и проксимальнее, маркировка танталовыми клипсами во время операции, оставшуюся часть поджелудочной железы). Планируемый объем облучения (PTV) составлял CTV + 1 см во всех направлениях. Критическими органами являлись печень, почки, кишечник и спинной мозг.

Дозиметрическое планирование проводили на системе по методикам 3D с предписанием дозы на изоцентр согласно рекомендациям ICRU 50. Облучение проводили на линейных ускорителях электронов тормозным фотонным излучением по методике 3D лучевой терапии. Все пациенты были разделены на 2 группы — основную (44 человека) и контрольную (74 человека). Пациенты основной группы получали комплексное лечение: НХЛТ и АХЛТ, операцию (панкреатодуоденальная резекция, гастропанкреатодуоденальная резекция, центральная резекция, дистальная, панкреатэктомия), АХЛТ в соответствии с разработанным методом; пациенты контрольной — хирургическое лечение в соответствии с клиническим протоколом (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.07.2018 № 60).

Для патоморфологического стадирования опухолевого процесса использована классификация pTNM в 8-й редакции.

Основная характеристика обеих групп исследования представлена в табл. 1.

Для расчета общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости пациентов применяли метод Каплана — Мейера, статистические различия в группах оценивали с использованием log-rank теста. Сравнение групп по количественным признакам осуществляли с помощью критерия Манна — Уитни (U). Сравнение групп по качественным номинальным признакам проводили по критерию χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Для прогнозирования риска рецидива и смерти от РПЖ использован многофакторный анализ на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса. Показатели, проявившие свою статистическую значимость при однофакторном анализе ($p \leq 0,1$), включали в предварительную модель многофакторного анализа в качестве предикторов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.0.

Результаты и обсуждение

Общая выживаемость. Оценка отделенных результатов была проведена в группе пациентов, получивших комплексное лечение (НХЛТ + операция + АХЛТ), и в контрольной группе. В обеих группах за период исследования умерло 89 (75,4 %) пациентов: в основной группе — 31 (70,4 %), в контрольной — 58 (78,4 %).

Характеристика пациентов групп исследования

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Пол:		
муж.	22 (50,0 %)	41 (55,4 %)
жен.	22 (50,0 %)	33 (44,6 %)
Возраст, лет:		
интервал	29—75	30—74
средний	53,8	55,4
Стадия заболевания:		
T1c	0 (0,0 %)	4 (5,4 %)
T2	13 (29,5 %)	11 (14,9 %)
T3	30 (68,2 %)	51 (68,9 %)
T4	1 (2,3 %)	8 (10,8 %)
N0	22 (50,0 %)	41 (55,4 %)
N1	18 (40,9 %)	27 (36,4 %)
N2	4 (9,1 %)	6 (8,1 %)
Васкулярная инвазия	9 (20,5 %)	6 (8,1 %)
Степень дифференцировки:		
G1	6 (13,6 %)	7 (9,5 %)
G2	25 (56,9 %)	53 (71,6 %)
G3	7 (15,9 %)	12 (16,2 %)
G4	6 (13,6 %)	2 (2,7 %)
Периневральная инвазия	25 (56,8 %)	41 (55,4 %)
Локализация опухоли:		
голова ПЖ (C25.0)	42 (95,4 %)	51 (68,9 %)
тело ПЖ (C25.1)	2 (4,5 %)	20 (27,0 %)
хвост ПЖ (C25.2)	—	3 (4,0 %)
Операция:		
проксимальная резекция	36 (81,8 %)	51 (68,9 %)
панкреатэктомия	6 (13,6 %)	9 (12,2 %)
дистальная резекция	2 (4,6 %)	14 (18,9 %)

Общая 3-летняя выживаемость пациентов в группах исследования представлена на рис. 1.

Общая 3-летняя выживаемость в основной группе исследования пациентов с комплексным лечением (НХЛТ+АХЛТ) составила $35,3 \pm 7,8$ %, Me — 25 мес; в контрольной группе — $12,3 \pm 5,1$ %, Me — 16 мес. Таким образом, уста-

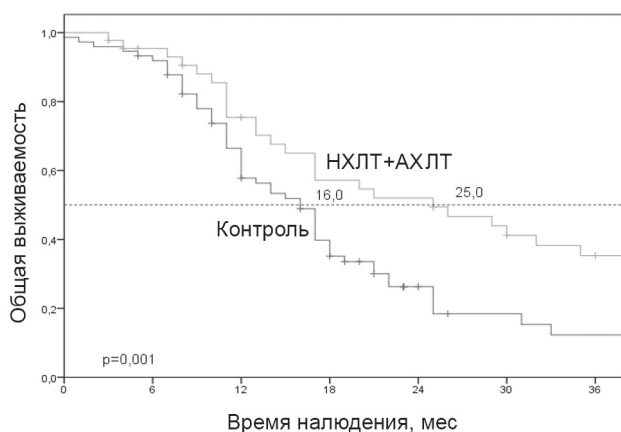


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в исследуемых группах

новлено статистически значимое увеличение общей 3-летней выживаемости в группе комплексного лечения на 23,2 %, Me — на 9 мес ($p=0,001$).

Скорректированная выживаемость. При анализе причины смерти после лечения установлено, что прогрессирование опухолевого процесса привело к смерти 84 пациентов, 28 (63,6 %) в основной группе и 56 (75,7 %) в контрольной. Скорректированная выживаемость в группах представлена на рис. 2.

Скорректированная 3-летняя выживаемость в группе пациентов комплексного лечения составила $36,2 \pm 8,0$ %, Me — 26 мес; в контрольной группе — $12,6 \pm 5,2$ %, Me — 17 мес. Таким образом, установлено статистически значимое увеличение скорректированной выживаемости в группе комплексного лечения: 3-летней выживаемости — на 23,6 %, Me — на 9 мес ($p=0,002$).

Характер прогрессирования. Характер прогрессирования устанавливали по данным

инструментальных методов исследований, данным интраоперационной ревизии. Выделяли 2 типа прогрессирования: системный и локорегионарный рецидив (ЛРР). ЛРР — это возникновение опухоли в проекции первичного очага и регионарных лимфоузлов, иначе — в тканях, включаемых при планировании в объем адьювантной ЛТ. Сведения о прогрессировании опухолевого процесса в группах исследования приведены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, характер прогрессирования опухолевого процесса установлен у 29 (65,9 %) пациентов основной группы и 54 (73,0 %) — контрольной, что явилось статистически незначимым ($p > 0,05$). ЛРР установлен у 19 (22,9 %) пациентов, в том числе у 2 (6,9 %) в основной группе и 17 (31,5 %) — в контрольной ($p = 0,012$).

Таким образом, применение комплексного метода сопровождалось снижением частоты возникновения ЛРР в 4,6 раза по сравнению с контрольной группой.

Безрецидивная выживаемость. Безрецидивную выживаемость рассчитывали до даты прогрессирования РПЖ или даты последней явки пациента, если прогрессирование не было

выявлено. Под прогрессированием заболевания подразумевалось обнаружение опухолевых очагов той же гистологической структуры, что и первичная опухоль, независимо от локализации (ЛРР и системное прогрессирование).

Безрецидивная выживаемость в группах представлена на рис. 3.

Безрецидивная 3-летняя выживаемость в группе пациентов комплексного лечения составила $33,7 \pm 7,9$ %, Me — 11 мес; в контрольной группе — $14,7 \pm 5,4$ %, Me — 17 мес. Таким образом, с учетом характера прогрессирования в группах исследования можно утверждать о статистически значимом увеличении показателя безрецидивной выживаемости пациентов, которым было проведено комплексное лечение: 3-летней выживаемости — на 19 %, Me — на 6 мес ($p = 0,003$).

Многофакторный регрессионный анализ. Для оценки влияния прогностических факторов на отдаленные результаты лечения пациентов в исследуемых группах (риск прогрессирования опухолевого процесса и риск смерти от него) проведен многофакторный регрессионный анализ по Коксу. С учетом уровня статистической значимости, установленного при однофакторном анализе в настоящем исследовании, в многофакторном анализе использованы следующие переменные или признаки: поражение регионарных лимфоузлов (pN+), локализация опухоли, размер опухоли (pT), резекционный край (R), проведение комплексного метода, степень дифференцировки опухоли, периневральная инвазия.

Результаты многофакторного анализа для безрецидивной и скорректированной выживаемости пациентов исследуемых групп представлены в табл. 3.

Представлены результаты многофакторного анализа для безрецидивной и скорректированной выживаемости пациентов исследуемых групп и установлена статистически значимая

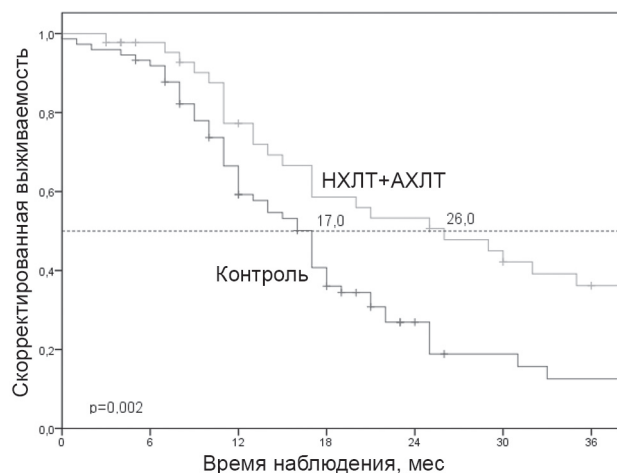


Рис. 2. Скорректированная выживаемость в исследуемых группах

Таблица 2

Характеристики прогрессирования опухолевого процесса у пациентов групп исследования

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Прогрессирование	29 (65,9 %)	54 (73,0 %)	>0,05
В том числе:			
ЛРР	2 (6,9 %)	17 (31,5 %)	0,012
системный	27 (93,1 %)	37 (68,5 %)	

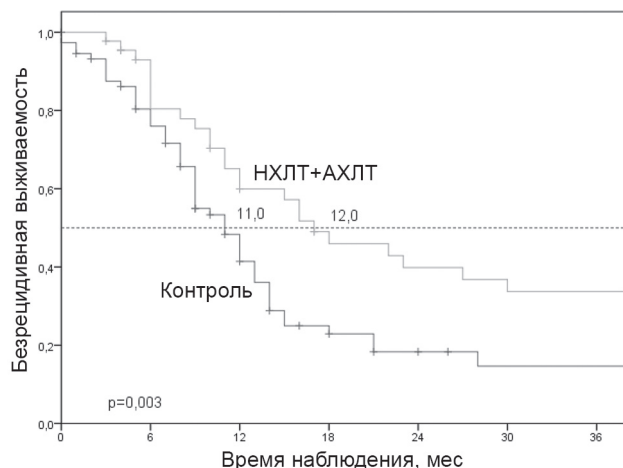


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах

роль прогностических признаков (периневральная инвазия, степень дифференцировки, поражение регионарных лимфатических узлов), а также проведения комплексного лечения. При многофакторном анализе не установлено статистической значимости такого прогностического показателя, как размер опухоли, — критерий Т.

Отсутствие комплексного лечения сопровождалось увеличением риска прогрессирования опухолевого процесса (ОР=2,24; 95 % ДИ (1,33—3,78); $p=0,003$) и риска смерти от него (ОР=2,16; 95 % ДИ (1,28—3,67); $p=0,004$).

Неудачи хирургического лечения обусловлены биологически агрессивным поведением протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. В связи с этим в последние десятилетия стали активно разрабатываться комбинированные и комплексные методы лечения РПЖ. В качестве дополнительных противоопухолевых агентов применяют цитостатики и/или ионизирующее излучение.

В течение последних 30 лет активно развивается адъювантная терапия РПЖ, позволив-

шая увеличить Me безрецидивной выживаемости (БВ) с 11,7 до 18 мес и общей выживаемости (ОВ) с 10,9 до 21 мес [14—16]. Проведено множество рандомизированных исследований адъювантной терапии, к настоящему времени ее эффективность не вызывает сомнений. Развитие химиотерапии сопровождалось внедрением новых схем и новых химиопрепаратов в адъювантной терапии РПЖ. К настоящему времени стандартом адъювантного лечения является химиотерапия в режиме FOLFIRINOX и применение схем на основе гемцитабина. Обращают на себя внимание результаты исследования JASPAC-01, в котором обнаружено значительное преимущество лечения S1 (противоопухолевым препаратом на основе тегафура) над стандартной адъювантной терапией гемцитабином (Me БВ увеличилась с 11,3 до 22,9 мес, ОВ — с 25,5 до 46,5 мес [17]).

Однако высокая частота послеоперационных осложнений и тяжелое течение послеоперационного периода, в том числе внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, которая приводит к нарушению алиментарного статуса у пациентов, часто не позволяют проводить дальнейшее противоопухолевое лечение. Выходом из сложившейся ситуации, по мнению ряда авторов, является применение противоопухолевого воздействия в неoadъювантном режиме. В связи с этим приобретает актуальность разработка комбинированных и комплексных методов лечения с использованием неoadъювантных подходов противоопухолевого воздействия. Ожидаемыми эффектами неoadъювантной терапии (НАТ) являются уменьшение размеров опухоли (downsizing) и стадии заболевания (downstaging) и, соответственно, повышение резектабельности процесса, а также снижение имплантационной способности опухолевых

Таблица 3

Многофакторный анализ отдаленных результатов лечения пациентов, включенных в исследование

Прогностический фактор	Риск прогрессирования			Риск смерти		
	ОР	95 % ДИ	p	ОР	95 % ДИ	p
T	0,84	0,47—1,50	0,557	0,67	0,37—1,23	0,196
N (поражение регионарных л/у)	1,06	0,67—1,68	0,803	0,62	0,39—1,00	0,049
Стадия опухолевого процесса	0,62	0,38—1,78	0,620	1,04	0,46—2,33	0,931
Дифференцировка опухоли G	0,57	0,34—0,99	0,037	0,57	0,34—0,96	0,035
Периневральная инвазия	0,46	0,28—0,74	0,001	0,42	0,26—0,68	<0,001
Комплексное лечение	2,24	1,33—3,78	0,003	2,16	1,28—3,67	0,004

клеток, что уменьшает частоту возникновения локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Важным требованием к НАТ является отсутствие увеличения операционной летальности или существенного увеличения частоты послеоперационных осложнений вследствие предоперационного противоопухолевого лечения. Большинство авторов указывают на хорошую переносимость НАТ [18]. Более того, имеются сообщения об уменьшении числа хирургических осложнений (панкреатитов и несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза) благодаря предоперационной лучевой терапии [19—21].

Проведение НАТ оставляет оперированным пациентам возможность проведения адъювантной терапии с учетом данных о посттерапевтической патоморфозе. Так, при анализе результатов лечения 7881 пациента, страдающего РПЖ I—II стадии, по данным базы SEER установлено, что проведение НАТ позволило увеличить частоту радикальных операций с 73,0 до 80,2 % ($p < 0,001$), снизить частоту опухолевого поражения регионарных лимфоузлов с 58,2 до 28,7 % ($p < 0,001$) и Me продолжительности пребывания пациентов в стационаре после операции с 12,0 до 11,1 сут ($p = 0,012$) по сравнению с пациентами, не получавшими НАТ. По сравнению с группой адъювантной терапии группа хирургического лечения отличалась худшей ОВ (ОР=1,63; 95 % ДИ (1,54—1,74)), группа периоперационной терапии — лучшей ОВ (ОР=0,75; 95 % ДИ (0,65—0,85)). Исследователи установили увеличение частоты периоперационной терапии и НАТ в США с 12,0 % в 2006 г. до 20,2 % в 2012 г. [22] Необходимость разработки нового метода комплексного лечения резектабельного РПЖ и доказанная эффективность НАТ и адъювантной терапии обуславливают необходимость использования обоих подходов (периоперационная терапия). Периоперационная терапия, включающая НАТ и адъювантную терапию, становится все более популярной [23]. С целью снижения продолжительности и трудоемкости лечения, а также предупреждения осложнений лучевой терапии при НАТ целесообразно использование режима гипофракционирования. С учетом трудоемкости внутривенной химиотерапии, имеющихся данных об эффективности пероральных форм химиопрепаратов в адъювантной терапии РПЖ целесообразно рассмот-

рение возможности применения пероральной химиотерапии в комплексном лечении РПЖ [14].

Полученные сведения о наибольшей эффективности комплексного метода с использованием НХЛТ и АХЛТ в лечении пациентов с резектабельным РПЖ согласуются с данными литературы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение комплексного метода в лечении пациентов, страдающих РПЖ I—III стадии, позволило улучшить 3-летнюю ОВ на 23,2 %, СВ — на 23,6 % и БВ — на 19,0 % за счет снижения риска развития ЛРР в 4,6 раза.

Риск прогрессирования опухолевого процесса и смерти от него увеличивается при отсутствии комплексного лечения (соответственно ОР=2,24; 95 % ДИ (1,33—3,78); $p = 0,003$ и ОР=2,16; 95 % ДИ (1,28—3,67); $p = 0,004$).

Контактная информация:

Мартынов Евгений Петрович — мл. научн. сотрудник лаборатории абдоминальной онкопатологии. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н. Сл. тел. +375 17 389-95-77.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. П. М., А. И. Ш.
Сбор и обработка материалов: Е. П. М., А. А. Е., Ф. В. Е., С. В. О.
Написание текста: Е. П. М., А. А. Е.
Редактирование: Е. П. М., А. А. Е., А. А. К., А. И. Ш., А. С. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покатаев И. А. Обзор новых исследований, способных изменить клиническую практику при раке поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2018; 8(3): 76—81.
2. Антонова Е. Ю., Базин И. С., Гарин А. М. Изменения в парадигме лечения пациентов с операбельным раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 156—63.
3. Masayuki Sho, Takahiro Akahori, Toshihiro Tanaka et al. Optimal indication of neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. Langenbeck's Arch. Surg. 2015; 400(4): 477—85.
4. Shaib W. L., Ip A., Cardona K. et al. Contemporary management of borderline resectable and locally advanced unresectable pancreatic cancer. Oncologist. 2016; 21(2): 178—87.
5. Yegya-Raman N., Shah M. M., Grandhi M. S. et al. Adjuvant therapeutic strategies for resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann. Pancreat. Cancer. 2018; 1: 20—33. doi: 10.21037/apc.2018.07.05.
6. Tempero M. A., Malafa M. P., Al-Hawary M. et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 1. 2021 featured updates to the NCCN guidelines. J. Nat. Comprehensive Cancer Network. 2021; 19(24): 439—57.
7. Lambert A., Schwarz L., Borbath I. et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. Ther.

- Adv. Med. Oncol.* 2019; 11: 1—43. Doi:10.1177/1758835919875568.
8. Sinn M., Bahra M., Denecke T. et al. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer — how to improve long-term survival. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 8(3): 248—57.
9. Aoi Hayasaki, Shuji Isaji, Masashi Kishiwada et al. Survival analysis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing chemoradiotherapy followed by surgery according to the international consensus on the 2017 definition of borderline resectable cancer. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(3): 65—79.
10. Fuyuhiko Motoi, Michiaki Unno. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic adenocarcinoma: what is the best protocol? *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2020; 4(2): 100—8.
11. Qiancheng Hu, Dan Wang, Ye Chen et al. Network meta-analysis comparing neoadjuvant chemoradiation, neoadjuvant chemotherapy and upfront surgery in patients with resectable, borderline resectable, and locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiat. Oncol.* 2019; 14: 120—8.
12. Janssen Q. P., O'Reilly E. M., Casper H. J. van Eijck, Koerkamp B. G. Neoadjuvant treatment in patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Front. Oncol.* 2020; 10: 41—54.
13. Klaiber U., Hacker T., Girgis M. et al. Conversion surgery for pancreatic cancer — the impact of neoadjuvant treatment. *Front. Oncol.* 2020; 9: 1501—8.
14. Uesaka K., Boku N., Fukutomi A. et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet.* 2016; 388: 248—57.
15. Neoptolemos J. P., Palmer D. H., Ghaneh P. et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: 1011—24.
16. Conroy T., Hammel P., Hebbar M. et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 2395—406.
17. Tempero M. A., Reni M., Riess H. et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37: 4000.
18. National Comprehensive Cancer Network. Esophageal cancer (Version 3 2019). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophagealcancer.pdf (Accessed July 2, 2019).
19. National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer (Version 3 2019). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastriccancer.pdf (Accessed July 2, 2019).
20. National Comprehensive Cancer Network. Rectal cancer (Version 3 2019). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectalcancer.pdf (Accessed July 2, 2019).
21. Merkow R. P., Bilimoria K. Y., Tomlinson J. S. et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann. Surg.* 2014; 260: 372—7.
22. Nayar P., Chandak A., Gupta N. et al. Postoperative mortality following multi-modality therapy for pancreatic cancer: analysis of the SEER-Medicare data. *J. Surg. Oncol.* 2017; 115: 158—63.
23. Reni M., Balzano G., Zanon S. et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 413—23.

REFERENCES

1. Pokatayev I. A. Overview of new research that could change clinical practice in pancreatic cancer. *Zlokachestvennyye opukholi.* 2018; 8(3): 76—81. [(in Russian)]
2. Antonova E. Yu., Bazin I. S., Garin A. M. Changes in the treatment paradigm for patients with resectable pancreatic cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2020; 19(3): 156—63. [(in Russian)]
3. Masayuki Sho, Takahiro Akahori, Toshihiro Tanaka et al. Optimal indication of neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2015; 400(4): 477—85.
4. Shaib W. L., Ip A., Cardona K. et al. Contemporary management of borderline resectable and locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Oncologist.* 2016; 21(2): 178—87.
5. Yegya-Raman N., Shah M. M., Grandhi M. S. et al. Adjuvant therapeutic strategies for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann. Pancreat. Cancer.* 2018; 1: 20—33. doi: 10.21037/apc.2018.07.05.
6. Tempero M. A., Malafa M. P., Al-Hawary M. et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 1. 2021 featured updates to the NCCN guidelines. *J. Nat. Comprehensive Cancer Network.* 2021; 19(24): 439—57.
7. Lambert A., Schwarz L., Borbath I. et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019; 11: 1—43. Doi:10.1177/1758835919875568.
8. Sinn M., Bahra M., Denecke T. et al. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer — how to improve long-term survival. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 8(3): 248—57.
9. Aoi Hayasaki, Shuji Isaji, Masashi Kishiwada et al. Survival analysis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing chemoradiotherapy followed by surgery according to the international consensus on the 2017 definition of borderline resectable cancer. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(3): 65—79.
10. Fuyuhiko Motoi, Michiaki Unno. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic adenocarcinoma: what is the best protocol? *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2020; 4(2): 100—8.
11. Qiancheng Hu, Dan Wang, Ye Chen et al. Network meta-analysis comparing neoadjuvant chemoradiation, neoadjuvant chemotherapy and upfront surgery in patients with resectable, borderline resectable, and locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiat. Oncol.* 2019; 14: 120—8.
12. Janssen Q. P., O'Reilly E. M., Casper H. J. van Eijck, Koerkamp B. G. Neoadjuvant treatment in patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Front. Oncol.* 2020; 10: 41—54.
13. Klaiber U., Hacker T., Girgis M. et al. Conversion surgery for pancreatic cancer — the impact of neoadjuvant treatment. *Front. Oncol.* 2020; 9: 1501—8.

14. Uesaka K., Boku N., Fukutomi A. et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016; 388: 248—57.
15. Neoptolemos J. P., Palmer D. H., Ghaneh P. et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 1011—24.
16. Conroy T., Hammel P., Hebbar M. et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med*. 2018; 379: 2395—406.
17. Tempero M. A., Reni M., Riess H. et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2019; 37: 4000.
18. National Comprehensive Cancer Network. Esophageal cancer (Version 3 2019). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophagealcancer.pdf (Accessed July 2, 2019).
19. National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer (Version 3 2019). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastriccancer.pdf (Accessed July 2, 2019).
20. National Comprehensive Cancer Network. Rectal cancer (Version 3 2019). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectalcancer.pdf (Accessed July 2, 2019).
21. Merkow R. P., Billimoria K. Y., Tomlinson J. S. et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann. Surg*. 2014; 260: 372—7.
22. Nayar P., Chandak A., Gupta N. et al. Postoperative mortality following multi-modality therapy for pancreatic cancer: analysis of the SEER-Medicare data. *J. Surg. Oncol*. 2017; 115: 158—63.
23. Reni M., Balzano G., Zanon S. et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 3: 413—23.

Поступила 24.02.2022.

Принята к печати 30.06.2022.

С. С. АЛЕКСЕЙЧИК

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ДЕФОРМАЦИЙ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Цель исследования. Проведение сравнительной оценки эффективности хирургического лечения «ревматоидной стопы» с применением традиционных вмешательств и использованием разработанного метода.

Материал и методы. Изучены результаты хирургического лечения деформаций переднего отдела стоп у 70 пациентов (63 женщины, 7 мужчин) с ревматоидным артритом (РА). У 36 из них операция выполнена на обеих стопах, прооперировано 106 стоп. Пациенты были разделены на 4 группы. В 1-й, 2-й и 3-й группах использовали традиционные методы хирургического лечения «ревматоидной стопы». В 4-й группе применяли разработанный метод резекции головок II—III—IV—V плюсневых костей. Для клинической оценки использовали шкалы Американской ассоциации ортопедов стопы и голеностопного сустава для большого пальца (AOFAS—I) и для «малых» пальцев стопы (AOFAS—II—V). Уровень болевого синдрома определяли с помощью Визуальной аналоговой шкалы (VAS). Для рентгенологической оценки измеряли угол вальгусного отклонения I пальца (HVA) и первый межплюсневый угол (1—2—IMA). Состояние стоп оценивали перед операцией, через 6 и 24 мес после вмешательства.

Результаты. Сравнение групп через 24 мес после операции показало, что применение артропластики I плюснефалангового сустава (ПФС) по методике Keller — Brandes не обеспечивает устойчивую коррекцию деформации I пальца, особенно, когда не выполняется остеотомия I плюсневой кости. В отличие от артропластики применение артродеза дает возможность получить стабильную коррекцию I ПФС на длительный период времени и обеспечивает лучшие клинические результаты по шкале AOFAS—I.

Заключение. Использование разработанного метода резекционной артропластики с применением предложенного устройства приводит к максимальному уменьшению болевого синдрома и обеспечивает наилучший клинико-функциональный исход по шкале AOFAS—II—V в сравнении с традиционными способами лечения.

Ключевые слова: «ревматоидная стопа», хирургическое лечение, плюснефаланговый сустав.

Objective. To compare the efficacy of surgical treatment of rheumatoid forefoot using traditional methods or the developed method.

Materials and methods. The results of surgical treatment of the forefoot deformities have been studied in 70 patients (63 women and 7 men) with rheumatoid arthritis (RA). In 36 patients the operation was performed on both feet, 106 feet were operated on. The patients were divided into 4 groups. In groups 1, 2, 3 traditional methods of surgical treatment of rheumatoid forefoot were used. In group 4 the developed method of the resection of the 2nd, the 3rd, the 4th, and the 5th metatarsal heads was used. The American Orthopedic Foot and Ankle Society Hallux Valgus Scale (AOFAS—I) and Lesser Toe Scale (AOFAS—II—V) were used for the clinical evaluation of the feet. The level of pain syndrome was determined using a visual analogue scale (VAS). The Hallux Valgus Angle (HVA) and 1—2—Intermetatarsal Angle (1—2—IMA) were measured for radiographic evaluation. The condition of the feet was assessed before surgery, at 6 and 24 months after surgery.

Results. Comparison of groups 24 months surgery showed that the use of arthroplasty of the 1st metatarsophalangeal joint (MPJ) according to the Keller—Brandes method does not provide stable correction of the deformity of the hallux, especially when osteotomy of the 1st metatarsal is not performed. Unlike arthroplasty, the use of arthrodesis makes it possible to obtain a stable correction of the 1st MPJ for a long period of time and provides the best clinical results according to the AOFAS—I scale.

Conclusion The use of the developed method of resection arthroplasty using the proposed device leads to a maximum reduction in pain and provides the best clinical and functional outcome according to the AOFAS—II—V scale in comparison with traditional methods of treatment.

Key words: «rheumatoid foot», surgical treatment, metatarsophalangeal joint.

HEALTHCARE; 2022; 10: 46—51.

SURGICAL TREATMENT OF SEVERE FOREFOOT DEFORMITIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

S. S. Aliakseichyk

Несмотря на появление новых эффективных медикаментов для лечения ревматоидного артрита (РА), деформация переднего отдела стопы все еще остается проблемой, часто требующей хирургического лечения. Для типичной

«ревматоидной стопы» характерна вальгусная деформация I пальца и молоткообразная деформация II—III—IV—V пальцев с вывихами и подвывихами в плюснефаланговых суставах (ПФС). Помимо выраженной деформации

переднего отдела стопы главной причиной, вынуждающей пациентов с РА обращаться за хирургической помощью, являются выраженные и стойкие боли под головками средних плюсневых костей, так называемая метатарзалгия. Классической операцией при «ревматоидной стопе» является артродез I ПФС в сочетании с резекцией «малых» (II—III—IV—V) ПФС [1, 2]. По данным литературы, ближайшие результаты этих операций в целом удовлетворительные, однако рецидивы метатарзалгии и деформации, снижение опорной функции пальцев в отдаленном периоде после резекции ПФС могут встречаться в 17—53 % случаев [3, 4]. С целью предупреждения подобных осложнений нами был разработан метод хирургического лечения метатарзалгии при РА [5].

Целью исследования является сравнительная оценка эффективности хирургического лечения «ревматоидной стопы» с применением традиционных вмешательств и использованием разработанного метода.

Материалы и методы

С 2003 по 2019 г. в городском центре травматологии и ортопедии УЗ «б ГКБ» пролечено 97 пациентов с РА, имевших деформации передних отделов стоп. Оперативное лечение проведено на 132 стопах.

Критериями включения в исследование были: наличие у пациента установленного диагноза РА, артрит I ПФС с вальгусной деформацией I пальца ($HVA > 30^\circ$), подвывих или вывих в одном или нескольких малых ПФС, наличие деструкции одной или нескольких головок малых плюсневых костей, боль под головками средних плюсневых костей (метатарзалгия). Критерии исключения: высокая активность РА, гипермобильность I плюсне-клиновидного сустава, $HVA \leq 30^\circ$, сопутствующее поражение артритом межфалангового сустава I пальца, голеностопного сустава и суставов заднего отдела стопы.

В результате исключения части пациентов в исследовании приняли участие 70 человек (63 женщины и 7 мужчин), которые соответствовали критериям включения. Медианное значение возраста пациентов составило 53 [45—58] года. У 36 из них операция была выполнена на обеих стопах. Всего прооперировано 106 стоп.

Объектами исследования являлись стопы пациентов. Состояние стоп оценивали перед

операцией, через 6 и 24 мес после хирургического вмешательства. Для клинической оценки состояния стоп использовали анкеты, основанные на рейтинговых шкалах Американской ассоциации ортопедов стопы и голеностопного сустава для большого пальца (AOFAS—I) и для малых пальцев стопы (AOFAS—II—V). Уровень болевого синдрома определяли с помощью Визуальной аналоговой шкалы (VAS). Для рентгенологической оценки измеряли угол вальгусного отклонения I пальца (HVA, Hallux Valgus Angle) и первый межплюсневый угол (1—2—IMA, 1—2—Intermetatarsal Angle).

После стратификации по величине I—II—IMA все наблюдения были разделены на две большие группы: в первую вошли стопы без значительного расширения переднего отдела стопы с углом I—II—IMA $\leq 15^\circ$ ($n=47$), во вторую группу — с выраженным расширением переднего отдела стопы (угол I—II—IMA $> 15^\circ$) ($n=59$). С помощью простой рандомизации каждая группа была разделена еще на две группы.

В итоге сформированы 4 группы наблюдения.

В 1-й и 2-й группах проводили вмешательство на I ПФС стопы. В 1-й группе (25 стоп) выполняли артродез I ПФС, во 2-й группе (22 стопы) применяли артропластику I ПФС способом Keller — Brandes.

В 3-й (сравнения, 28 стоп) и 4-й (исследуемая, 31 стопа) группах в связи с выраженным вальгусным отклонением I плюсневой кости проводили проксимальную корригирующую остеотомию в сочетании с артропластикой I ПФС способом Keller — Brandes.

В 1-й, 2-й и 3-й группах дополнительно к вмешательству на первом луче стопы выполняли резекцию головок II—III—IV—V плюсневых костей традиционным способом с помощью осциллирующей пилы на уровне их шеек.

Нередким осложнением после таких резекций является нестабильность вновь образованных сочленений с рецидивом деформации пальцев и снижением их опорной функции, образование остеофитов, формирующихся из остатков надкостницы и мягких тканей на торце резецированной плюсневой кости, и возобновление метатарзалгии [6]. Для предупреждения указанных осложнений был разработан «Метод хирургического лечения метатарзалгии переднего отдела стопы у пациентов с ревматоидным артритом» (инструкция по применению МЗ РБ № 184—1115 от 11.03.2016) [5].

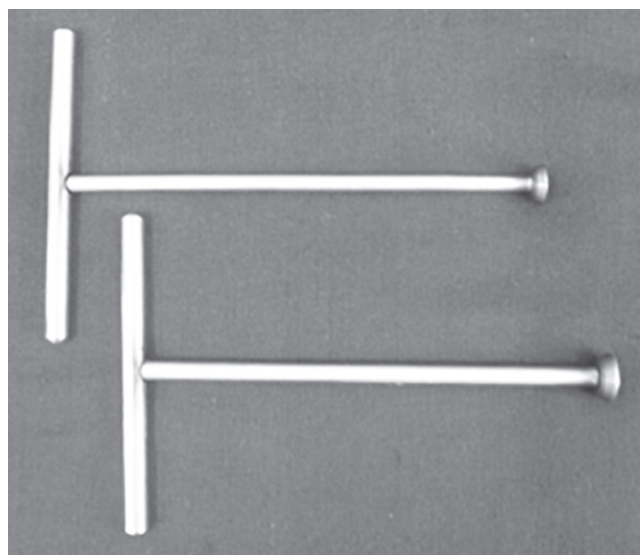
В 4-й группе выполняли резекцию головок II—III—IV—V плюсневых костей по разработанному методу. Суть метода заключается в выполнении укорачивающей резекции головок II—III—IV—V плюсневых костей с последующей обработкой опилов с помощью специального разработанного устройства, на которое получен Патент РБ № 10724 «Устройство для резекционной артропластики плюснефалангового сустава стопы» [7]. Устройство состоит из Т-образной ручки, на конце которой находится торцевая полусферическая фреза (рис. 1, а). На внутренней поверхности фрезы нанесены режущие кромки (рис. 1, б).

Устройство выполнено в двух вариантах. Вариант устройства с внутренним диаметром

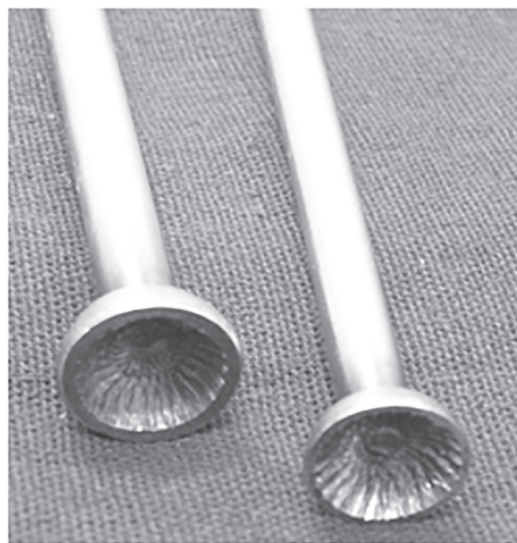
фрезы 7,5 мм предназначен для обработки костного опилов после торцово-подошвенной (частичной) резекции головки плюсневой кости и позволяет после обработки придать «новым» уменьшенным головкам геометрически правильную сферическую форму (рис. 2, а, б).

Вариант устройства с внутренним диаметром фрезы 5 мм предназначен для обработки костного опилов после тотальной (полной) резекции головки плюсневой кости и позволяет удалить остатки надкостницы и капсулы по краям опилов плюсневой кости (рис. 2, в).

После выполнения с помощью осциллирующей пилы частичной или полной резекции головки на культю плюсневой кости одедали

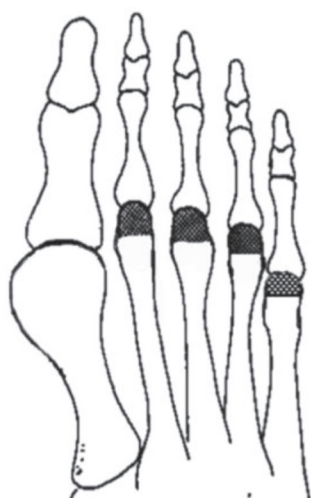


а

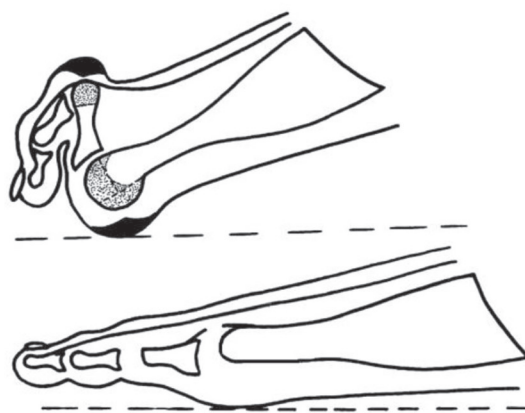


б

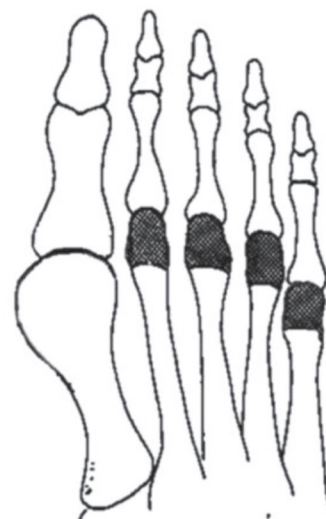
Рис. 1. Устройства для выполнения резекционной артропластики плюснефаланговых суставов: а — внешний вид устройств; б — торцевые фрезы



а



б



в

Рис. 2. Схемы частичной и полной резекции головок II—V плюсневых костей: торцово-подошвенная (частичная) резекция в прямой (а) и боковой (б) проекциях; в — тотальная (полная) резекция в прямой проекции

торцевую фрезу и за ручку устройства осуществляли вращательные движения по часовой стрелке. Режущие кромки на внутренней поверхности фрезы удаляли остатки мягких тканей по краям культи плюсневой кости и придавали ей правильную сферическую форму.

Обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения R, версии 4.1 (R Project for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>). Для описательного анализа количественные показатели выражали в виде медианы и межквартильного размаха — Me [25 % — 75 %]. Значения качественных показателей приводили в виде абсолютных данных и процентов — абс. (%). Сравнение количественных показателей в группах осуществляли по критерию Краскела — Уоллиса (H-критерий), качественных показателей с помощью точного критерия Фишера (F). Сравнение количественных показателей в каждой группе в различные сроки наблюдения (до операции, через 6 и 24 мес) проводили по критерию Фридмана (Q-критерий). Множественные сравнения с апостериорной коррекцией осуществляли после определения общей неоднородности на основе соответствующих критериев (критерии Фридмана, Краскела — Уоллиса). Для сравнений применяли поправку Хольма — Бонферони. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым для окончательных выводов.

Результаты и обсуждение

Характеристика стоп пациентов четырех групп представлена в табл. 1.

До операции не было обнаружено значимых различий между группами в следующих категориях: по полу ($p > 0,99$), стадии РА ($p = 0,387$), активности артрита ($p = 0,664$), НВА ($p = 0,59$), показателей VAS ($p = 0,273$), AOFAS—I ($p = 0,433$) и AOFAS—II—V ($p = 0,84$).

Анализ результатов хирургического лечения деформаций переднего отдела стопы в группах с использованием рейтинговой шкалы AOFAS—I отражен в табл. 2.

Как видно из табл. 2, самое высокое медианное значение по шкале AOFAS—I через 24 мес после операции было отмечено в 1-й группе по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$) и составило 82 [82—87] балла. Самый низкий результат по шкале AOFAS—I для большого пальца стопы через 24 мес после вмешательства получен во 2-й группе и составил 70 [62—70] баллов ($p < 0,001$).

Анализ рентгенометрического показателя НВА приведен в табл. 3.

В 1-й группе между медианным значением показателя НВА через 6 и 24 мес после операции значимых различий выявлено не было ($p = 0,371$). Это убедительно свидетельствовало о том, что артродез I ПФС позволяет получить стабильную коррекцию НВА на длительный период времени.

Во 2-й, 3-й и 4-й группах отмечено увеличение медианы НВА через 24 мес по сравнению с его значением через 6 мес после вмешательства ($p < 0,001$), что свидетельствовало о развитии рецидива вальгусной деформации

Таблица 1

Характеристика стоп пациентов

Признак	Количество стоп	Группы пациентов				p
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
Пол:						
муж.	8 (8 %)	2 (8 %)	2 (9 %)	2 (7 %)	2 (6 %)	>0,99
жен.	98 (92 %)	23 (92 %)	20 (91 %)	26 (93 %)	29 (94 %)	
Стадия РА:						
III	85 (80 %)	22 (88 %)	15 (68 %)	23 (82 %)	25 (81 %)	0,387
IV	21 (20 %)	3 (12 %)	7 (32 %)	5 (18 %)	6 (19 %)	
Активность РА:						
легкая	54 (51 %)	15 (60 %)	10 (45 %)	15 (54 %)	14 (45 %)	0,664
умеренная	52 (49 %)	10 (40 %)	12 (55 %)	13 (46 %)	17 (55 %)	
НВА до операции, градус	43 [38—50]	38 [35—47]	44 [38—52]	43 [41—50]	43 [41—49]	0,59
VAS до операции, балл	68 [60—80]	65 [60—80]	75 [65—80]	67 [60—80]	65 [60—79]	0,273
AOFAS—I до операции, балл	39 [34—39]	39 [37—42]	39 [34—41]	39 [34—39]	39 [39—39]	0,433
AOFAS—II—V до операции, балл	32 [17—37]	37 [17—37]	32 [17—40]	30 [17—37]	32 [17—37]	0,84

Таблица 2

Показатель AOFAS—I в группах до операции, через 6 и 24 мес

АOFAS-I, балл	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Статистическая значимость различий по группам (p)
До операции	39 [37—42]	39 [34—41]	39 [34—39]	39 [39—39]	0,433
Через 6 мес	82 [72—82]	70 [67—76]	77 [76—77]	77 [77—77]	<0,001
Через 24 мес	82 [82—87]	70 [62—70]	80 [77—82]	82 [75—84]	<0,001
Статистическая значимость различий по времени (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—

Таблица 3

Показатель HVA в группах до операции, через 6 и 24 мес

HVA, градус	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Статистическая значимость различий по группам (p)
До операции	38 [35—47]	44 [38—52]	43 [41—50]	43 [41—49]	0,589
Через 6 мес	14 [10—15]	15 [15—19]	10 [4—12]	10 [8—13]	<0,001
Через 24 мес	14 [10—15]	25 [21—26]	14 [10—21]	16 [14—21]	<0,001
Статистическая значимость различий по времени (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—

I пальца. Наибольшее медианное значение HVA (25 [21—26]°) через 24 мес после операции отмечено во 2-й группе, в которой выполняли артропластику I ПФС без применения корригирующей остеотомии I плюсневой кости.

Анализ результатов хирургического лечения деформаций переднего отдела стопы с использованием шкалы AOFAS для II—V пальцев представлен в табл. 4.

Сравнение групп пациентов через 24 мес после операции позволило установить, что наилучший клинический результат по шкале AOFAS—II—V (85 [82—90] баллов) был получен в 4-й группе, где использовали разработанный метод оперативного лечения с применением предложенного устройства для резек-

ционной артропластики «малых» ПФС ($p < 0,001$).

Изучение болевого синдрома в переднем отделе стопы до операции, через 6 и 24 мес после вмешательства на основании использования 100-бальной VAS отражено в табл. 5.

Согласно представленным данным, до операции группы пациентов не различались по степени выраженности болевых ощущений в стопе ($p = 0,273$). Через 24 мес после проведенного хирургического вмешательства наименьшее медианное значение интенсивности болевого синдрома (10 [9—12] баллов) наблюдали в 4-й группе, где применяли разработанный метод хирургического лечения метатарзалгии переднего отдела стопы ($p < 0,001$).

Таблица 4

Показатель AOFAS—II—V в группах до операции, через 6 и 24 мес

АOFAS—II-V, балл	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Статистическая значимость различий по группам (p)
До операции	37 [17—37]	32 [17—40]	30 [17—37]	32 [17—37]	0,840
Через 6 мес	73 [63—78]	76 [70—78]	68 [68—68]	78 [75—83]	<0,001
Через 24 мес	78 [65—83]	74 [69—78]	70 [68—77]	85 [82—90]	<0,001
Статистическая значимость различий по времени (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—

Таблица 5

Показатель VAS в группах до операции, через 6 и 24 месяца

VAS, балл	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Статистическая значимость различий по группам (p)
До операции	65 [60—80]	75 [65—80]	67 [60—80]	65 [60—79]	0,273
Через 6 мес	25 [23—28]	15 [15—20]	20 [18—21]	14 [12—16]	<0,001
Через 24 мес	23 [20—25]	15 [15—20]	20 [16—22]	10 [9—12]	<0,001
Статистическая значимость различий по времени (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—

Выводы

1. Применение артропластики I ПФС по методике Keller — Brandes при хирургическом лечении «ревматоидной стопы» не позволяет получить устойчивую коррекцию вальгусной деформации I пальца в отдаленные сроки после вмешательства. При этом наибольшая потеря коррекции через 24 мес после операции отмечена в случаях, когда не выполняется корригирующая остеотомия I плюсневой кости.

2. В отличие от артропластики, применение артродеза I ПФС дает возможность получить стабильную коррекцию НВА на длительный период времени и обеспечивает лучшие клинические функциональные результаты по рейтинговой шкале AOFAS для большого пальца стопы.

3. Использование разработанного метода хирургического лечения метатарзалгии переднего отдела стопы при РА с применением предложенного устройства для резекционной артропластики II—III—IV—V ПФС приводит к максимальному уменьшению болевого синдрома в переднем отделе стопы и обеспечивает наилучший клинико-функциональный исход по шкале AOFAS для II—V пальцев по сравнению с традиционными способами артропластики.

Контактная информация:

Алексейчик Сергей Сергеевич — врач-травматолог-ортопед ортопедо-травматологического отделения № 4, аспирант кафедры травматологии и ортопедии. Белорусский государственный медицинский университет. Ул. Уральская, 5, 220085, г. Минск. Сл. тел. +375 17 245-33-22.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simon M., Strahl A., Mussawy H. et al. Forefoot reconstruction following metatarsal head resection arthroplasty with a plantar approach — a 20-year follow-up. *Foot Ankle Int.* 2019; 40(7): 769—77.
2. Triolo P., Rosso F., Rossi R. et al. Fusion of the first metatarsophalangeal joint and second to fifth metatarsal head resection for rheumatoid forefoot deformity. *J. Foot Ankle Surg.* 2017; 56(2): 26370.

3. Reize L., Leichtle C., Leichtle U. et al. Long-term results after metatarsal head resection in the treatment of rheumatoid arthritis. *Foot Ankle Int.* 2006; 27(8): 58690.

4. Hulse N., Thomas A. Metatarsal head resection in the rheumatoid foot: 5-year follow-up with and without resection of the first metatarsal head. *J. Foot Ankle Surg.* 2005; 45(2): 107—12.

5. Метод хирургического лечения метатарзалгии переднего отдела стопы у пациентов с ревматоидным артритом: инструкция по применению, утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 11.12.2015 г., № 184-1115 / разраб.: УО «Белорусский государственный медицинский университет», УЗ «6-я городская клиническая больница г. Минска»; Е. Р. Михнович, С. С. Алексейчик. — Минск, 2016. — 5.

6. Matsumoto T., Kadono Y., Nishino J. et al. Midterm results of resection arthroplasty for forefoot deformities in patients with rheumatoid arthritis and risk factors associated with patient dissatisfaction. *J. Foot Ankle Surg.* 2014; (53): 416.

7. Устройство для резекционной артропластики плюснефалангового сустава стопы: пат. ВУ 10724 / Е. Р. Михнович, С. С. Алексейчик. Оpub. 30.06.2015.

REFERENCES

1. Simon M., Strahl A., Mussawy H. et al. Forefoot reconstruction following metatarsal head resection arthroplasty with a plantar approach — a 20-year follow-up. *Foot Ankle Int.* 2019; 40(7): 769—77.
2. Triolo P., Rosso F., Rossi R. et al. Fusion of the first metatarsophalangeal joint and second to fifth metatarsal head resection for rheumatoid forefoot deformity. *J. Foot Ankle Surg.* 2017; 56(2): 26370.
3. Reize L., Leichtle C., Leichtle U. et al. Long-term results after metatarsal head resection in the treatment of rheumatoid arthritis. *Foot Ankle Int.* 2006; 27(8): 586—90.
4. Hulse N., Thomas A. Metatarsal head resection in the rheumatoid foot: 5-year follow-up with and without resection of the first metatarsal head. *J. Foot Ankle Surg.* 2005; 45(2): 107—12.
5. Method of surgical treatment of forefoot metatarsalgia in patients with rheumatoid arthritis: instrukcija po primeneniju, utv. M-vom zdravoohranjenija Respubliki Belarus' 11.12.2015 g., № 184-1115. Razrab.: UO «Belorusskij gosudarstvennyj medicinskij universitet», UZ «6-ja gorodskaja klinicheskaja bol'nica»; E. R. Mihnovich, S. S. Aleksejchik. Minsk; 2016. 5 s. [(in Russian)]
6. Matsumoto T., Kadono Y., Nishino J. et al. Midterm results of resection arthroplasty for forefoot deformities in patients with rheumatoid arthritis and risk factors associated with patient dissatisfaction. *J. Foot Ankle Surg.* 2014; (53): 416.
7. Mikhnovich E. R., Aliakseichyk S. S. Device for resection arthroplasty of the metatarsophalangeal joint of the foot: pat. ВУ 10724. Opub. 30.06.2015. [(in Russian)]

Поступила 05.07.2022.

Принята к печати 17.07.2022.



И. С. РОМАНОВА, И. Н. КОЖАНОВА, Т. А. ЧАК

ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ В ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

В Республике Беларусь имеется многолетний опыт применения препаратов холина альфосцерата. Представлены результаты клинических исследований влияния холина альфосцерата на выраженность таких нарушений поведения и аффективной сферы, как эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса, а также на когнитивные нарушения: снижение памяти и мотивации, дезориентацию, способность к концентрации внимания при цереброваскулярной недостаточности. Наличие отечественного лекарственного средства «Церепро» производства УП «Минскинтеркапс» существенно расширило доступность холина альфосцерата для пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: ишемические нарушения мозгового кровообращения, холин альфосцерат, «Церепро».

The Republic of Belarus has many years of experience in the use of choline alfoscerate preparations. The results of clinical studies of choline alfoscerate on the severity of such behavioral and affective disorders as emotional lability, increased irritability, decreased interest, as well as on the effect on such cognitive impairments as memory and motivation loss, disorientation, and the ability to concentrate attention in cerebrovascular insufficiency are presented. The availability of the domestic drug Cerepro manufactured by the UC "Minskintercaps" has significantly expanded the availability of choline alfoscerate for patients with chronic cerebrovascular diseases.

Key words: ischemic disorders of cerebral circulation, choline alfoscerate, Cerepro.

HEALTHCARE. 2022; 10: 52—59.

CHOLINE ALFOSCERATE IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

I. S. Romanova, I. N. Kozhanova, T. A. Chak

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) — гетерогенная по механизмам возникновения группа синдромов, обусловленных стойким дефицитом кровоснабжения мозгового вещества, последствиями перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения и их комбинацией. Формирование ХЦВЗ обусловлено вовлечением в патологический процесс сосудов, в первую очередь малого калибра, а также в значительной степени нарушениями микроциркуляции и системной гемодинамики [1]. В последние годы отмечается возросший интерес к проблеме цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), что связано с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью населения от этой патологии [2]. Считается, что сосудистые заболевания наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства [3]. К основным причинам хронических ЦВЗ относят артериальную гипертензию с поражением артерий мелкого калибра, атеросклеротическое повреждение сосудов, приводящее к нарушению проходимости крупных вне- и внутрече-

репных артерий, изменения коагулирующих и реологических свойств крови со склонностью к тромбообразованию, сахарный диабет [4], намного реже — ревматизм, узелковый полиартериит, системную красную волчанку, гигантоклеточный артериит, мигрень, генетически обусловленные заболевания [3].

Наряду с очаговой неврологической симптоматикой клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространением [5]. Когнитивные нарушения (внимание, память, речь, восприятие (гнозис), праксис) при ЦВЗ носят прогрессирующий характер и на определенном этапе приводят к развитию деменции.

Наряду с коррекцией факторов риска при лечении пациентов с ХЦВЗ применяются препараты, оказывающие модулирующее действие на холинергическую и глутаматергическую системы. Большой интерес также вызывает перспектива применения нейропротективных и нейротрофических препаратов, учитывая многокомпонентный механизм их действия [6].

Нейропротекция

Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток — реакций глутамат-кальциевого каскада (антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов и блокаторы кальциевых каналов) [7]. Вторичная нейропротекция нацелена на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии: блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение оксидативного стресса, нормализацию нейрометаболических процессов, ингибирование апоптоза, уменьшение когнитивного дефицита (антиоксиданты, антигипоксанты, метаболитотропные препараты, ноотропы) [8, 9].

Одним из препаратов, который показал эффективность в лечении ХЦВЗ, в том числе с когнитивными нарушениями, является производное экзогенного холина — холина альфосцерат.

Терапевтические эффекты препарата холина альфосцерата направлены на улучшение нарушенных когнитивных функций. Эти эффекты включают восстановление концентрации внимания и памяти, улучшение умственной и физической работоспособности, эмоционального состояния пациентов, что увеличивает эффективность реабилитационных мероприятий [10].

Впервые препарат был исследован в 1980-е гг. Патент на холина альфосцерат получен в 1984 г. в США компанией «Neopharmed SpA», и уже в 1987 г. впервые лекарственный препарат был применен в клинической практике у пациентов с когнитивными нарушениями при деменциях, включая болезнь Альцгеймера. Однако клинические исследования, проведенные в тот период, показали неоднозначные результаты и холина альфосцерат на некоторое время оказался в забвении. Позже, уже в 2000-е гг., интерес к холина альфосцерату вернулся, и в настоящее время его применяют для лечения деменции, нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, психоорганического синдрома [11].

Холина альфосцерат обладает холиномиметическим действием, основанным на его способности выделять холин, который является необходимым прекурсором синтеза ацетилхолина в синаптических окончаниях. Ацетилхолин — нейротрансмиттер, играющий важную роль как в периферической, так и в централь-

ной нервной системе (ЦНС). Активность холинэргических синапсов нарушена при многих заболеваниях, особенно при когнитивных расстройствах, ишемических и травматических повреждениях нервной системы. Холина альфосцерат позволяет увеличить скорость передачи в холинэргических и связанных с ними допаминэргических синапсах, активизирует гиппокамп и улучшает память [11]. Его использование у пациентов, в том числе после перенесенного инсульта, улучшает функции рецепторов и мембран в холинэргических нейронах, активирует церебральный кровоток, стимулирует метаболизм в ЦНС, возбуждает ретикулярную формацию. Такое действие приводит к повышению настроения, улучшению умственной деятельности и концентрации внимания [12].

Холина альфосцерат представляет собой транспортную форму холина и является предшественником фосфотидилхолина, который потенциально способен предотвращать повреждение мембран: один из факторов психоорганического инволюционного синдрома. Одним из основных звеньев патогенеза психоорганического инволюционного синдрома является уменьшение холинэргической синаптической трансмиссии и повреждение фосфолипидного состава мембраны нейронов [13—15].

Один из механизмов действия холина альфосцерата представляет анаболический эффект, проявляющийся в стимуляции мембранного и глицеролипидного синтеза вследствие образования предшественников фосфолипидов мембран из продуктов метаболического распада [16].

Таким образом, холина альфосцерат активирует холинэргическую нейротрансмиссию, повышая пластичность ткани мозга, оказывает мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие. Поскольку холина альфосцерат является естественным предшественником фосфолипидов мембран, введение вещества извне практически не вызывает побочных эффектов [11].

В 2001 г. был опубликован анализ результатов тринадцати клинических испытаний, в которых приняли участие в общей сложности 4054 пациента и где оценивали применение холина альфосцерата при различных формах деменционных расстройств дегенеративного, сосудистого или комбинированного происхождения, таких как сенильная деменция альцгеймеровского типа или сосудистая деменция,

а также при острых ЦВЗ (транзиторная ишемическая атака и инсульт). Оценивали дизайн каждого исследования, количество случаев, продолжительность лечения и тесты, используемые для оценки клинической эффективности лекарственного средства. Десять исследований посвящены расстройствам при деменции, большинство из них были контролируемые испытаниями по сравнению с эталонным препаратом или плацебо. Всего в этих исследованиях оценены 1570 пациентов, 854 из которых были в контролируемых исследованиях. Как показали проверенные и соответствующие тесты, такие как мини-оценка психического состояния (Mini-mental State Examination — MMSE) и гериатрическая клиническая оценка Sandoz (Sandoz Clinical Assessment Geriatric — SCAG), введение холина альфосцерата значительно улучшило клиническое состояние пациентов. Клинические результаты, полученные при использовании холина альфосцерата, были лучше или эквивалентны тем, которые наблюдались в контрольных группах при активном лечении, и превосходили результаты, полученные в группах плацебо. Анализ показал четкую согласованность клинических данных, собранных в различных экспериментальных ситуациях, при воздействии препарата, особенно в отношении когнитивных симптомов (память, внимание), характеризующих клиническую картину деменционных расстройств у взрослых [17].

Терапевтическая эффективность холина альфосцерата, способствующая снижению когнитивных симптомов при хронических нарушениях мозгового кровообращения, отличает этот препарат от холинергических предшественников, использовавшихся в прошлом, таких как холин и лецитин. Было проведено три неконтролируемых исследования холина альфосцерата при остром цереброваскулярном инсульте и ТИА с участием 2484 пациентов. Результаты этих исследований показали, что данный препарат может способствовать функциональному восстановлению пациентов с церебральным инсультом. Для подтверждения этого необходимо проведение исследований, направленных на изучение эффективности препарата у пациентов с острыми ЦВЗ [17].

В 2003 г. было проведено двойное слепое рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения холина альфосцерата в дозе

400 мг в форме мягкой желатиновой капсулы у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести. У пациентов исследуемой группы наблюдали статистически значимое улучшение показателей по следующим шкалам: Когнитивная оценочная шкала болезни Альцгеймера (ADAS-Cog), MMSE, Шкала-опросник депрессии GDS, Общая оценочная шкала болезни Альцгеймера (ADAS-Total) и Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scal — CGI) — через 90 и 180 сут после начала лечения по сравнению с группой контроля [18].

Важна оценка влияния длительной терапии холина альфосцератом на когнитивные нарушения и другие последствия инсульта в восстановительный период. Отмечена эффективность продолжительной терапии (2 мес) холина альфосцератом в форме капсул. Применение холина альфосцерата в дозе 400 мг в капсулах 2 раза в сутки в течение 2 мес после 14-дневного курса холина альфосцерата в дозе 1000 мг внутривенно 3—4 раза в сутки позволяло уменьшить степень выраженности субъективной и объективной неврологической симптоматики [10].

Холина альфосцерат на фармацевтическом рынке Республики Беларусь

В Республике Беларусь имеется многолетний опыт применения препаратов холина альфосцерата, в частности, отечественного лекарственного средства (ЛС) «Церепро» в мягких желатиновых капсулах по 400 мг производства УП «Минскинтеркапс» на фармацевтическом рынке нашей страны с 2009 г. Препарат «Церепро» выпускается УП «Минскинтеркапс» по лицензионному соглашению с «Abbott/Верофарм» и производится под единым брендом для рынков Республики Беларусь и Российской Федерации. В настоящее время «Церепро» является брендом № 1 среди всех форм выпуска холина альфосцерата на белорусском рынке в денежном и натуральном (упаковки) эквиваленте согласно данным IMSHealth (IQVIA MAT 07.2022).

Холина альфосцерат входит в основные ограничительные перечни ЛС Республики Беларусь: Перечень основных лекарственных средств (ПОЛС) [19] и Республиканский формуляр лекарственных средств (РФЛС) на 2022 г. [20].

Холина альфосцерат включен в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 8 от 18.01.2018, http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/nevrologii/files/lf/klin_protokol.pdf): при когнитивных нарушениях (бактериальный менингит и другие виды менингита, включая вирусные; энцефалит, миелит и энцефаломиелит; внутричерепной и внутрипозвоночный абсцесс и гранулема; последствия воспалительных болезней ЦНС; болезнь Альцгеймера и др.; с целью нейропротекторной терапии (наследственная атаксия; боковой амиотрофический склероз (болезнь двигательного нейрона); воспалительная полиневропатия (в том числе острая); острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни ЦНС и др.; в качестве парасимпатомиметического средства (рассеянный склероз; энцефаломиелит; оптиконевромиелит; диффузный склероз; острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни ЦНС; подострый некротизирующий миелит; воспалительная полиневропатия (в том числе острая); очаговая травма головного мозга (ушиб); эпидуральное кровоизлияние; травматическое субдуральное кровоизлияние и др.) [21].

Исследование биоэквивалентности препаратов холина альфосцерата

Во многих странах, в том числе в Республике Беларусь, воспроизведенные (генерические) препараты составляют большую часть оборота ЛС на фармацевтическом рынке. Именно их чаще всего применяют при социально-значимых и широко распространенных заболеваниях. Данные вопросы имеют важное социальное и экономическое значение, учитывая дороговизну оригинальных ЛС как в период действия патентной защиты, так и после ее окончания. Воспроизведенные ЛС, как правило, значительно дешевле оригинальных, что выгодно как пациенту, так и государству, закупающему их.

Однако помимо цены немаловажное значение в решении генерической замены оригинального препарата имеет качество воспроизведенного ЛС. Поэтому обеспечение надежного контроля качества генериков должно являться одной из важнейших задач фармацевтической промышленности любой страны, особенно

в ситуации, когда фармацевтический рынок большей частью заполнен воспроизведенными препаратами. Решением задачи может быть предоставление доказательства того, что воспроизведенное ЛС удовлетворяет всем высоким стандартам качества, имеет сопоставимый профиль безопасности и эффективности и применяется по тем же показаниям, что и оригинальное ЛС, с целью «замещения» более дорогого на более дешевый.

Интегрирующим показателем качества генериков является их эквивалентность (взаимозаменяемость) (ВОЗ, 2006) с оригинальным препаратом. Для подтверждения эффективности и безопасности воспроизведенного ЛС, соответствия его оригинальному или другому препарату сравнения необходимо провести на здоровых добровольцах сравнительные клинические испытания или исследования его биоэквивалентности.

Согласно подходу FDA, терапевтически эквивалентными признаются те лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим общим критериям: являются фармацевтическими эквивалентами; являются биоэквивалентными; подтверждены их безопасность и эффективность; сопровождаются обоснованной информацией о лекарственном препарате в инструкции по его применению; производятся в соответствии с текущими правилами надлежащей производственной практики (GMP).

В 2004 г. было проведено исследование относительной биодоступности и биоэквивалентности оригинального и генерического ЛС холина альфосцерата в пероральной форме применения (капсулы). В исследовании сравнивались лекарственный препарат «Церепро» (Верофарм АО, Российская Федерация) и оригинальный препарат «Глиатилин®» (Italfarmaco S.p.A, Италия). В результате было установлено, что после однократного перорального приема сравниваемые препараты «Церепро» и «Глиатилин®» биоэквивалентны. Среднее значение относительной биодоступности препарата «Церепро» по отношению к препарату «Глиатилин®» составило $0,99 \pm 0,15$, среднее значение отношений максимальных концентраций — $1,03 \pm 0,19$ [12].

Клинические исследования лекарственного препарата «Церепро»

На базе неврологических отделений ГКБ № 15 г. Москвы в 2006 г. было проведено

открытое клиническое исследование эффективности применения капсулированной формы «Церепро» в качестве нейропротектора в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга [22]. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте 54—74 лет с хронической ишемией головного мозга различной степени выраженности. В ходе исследования анализировали: анамнез заболевания, медицинскую документацию догоспитального этапа, данные объективного обследования при поступлении, динамику данных соматического и неврологического статуса, результаты клинического биохимического лабораторного и параклинического обследования (анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, данные рентгенологического исследования).

Капсулы «Церепро» пациенты принимали в период с 1-х по 60-е сутки 3 раза в сутки по одной капсуле в дозе 400 мг. Базисную терапию проводили всем пациентам в следующем объеме: ацетилсалициловая кислота перорально по 100 мг 1 раз в сутки утром, через 30 мин после еды; гипотензивная и сосудистая терапия; запрещался прием ноотропных препаратов в течение всего курса.

В исследовании были выделены три базовые точки: 1, 30 и 60-е сутки, на которые исследовали клиническое состояние пациента и проводили оценку состояния жалоб, когнитивных расстройств, изучали качество жизни по шкале SF-36. Клиническую эффективность терапии оценивали на основании: неврологического осмотра с оценкой показателей неврологического статуса; субъективного анализа динамики клинических симптомов и жалоб пациентов по данным дневников самооценки, заполняемых ими в течение времени приема препарата. Объективизация динамики жалоб для оценки эффективности действия препарата проводилась с использованием стандартизированной рейтинговой 3-балльной шкалы. Неврологический статус оценивали по баллированной шкале клинических симптомов.

Эффективность действия препарата пациенты оценивали как значительную, умеренную или слабую. Указанное ранжирование позволяло объективизировать наличие, степень выраженности и динамику клинических симптомов, статус и жалобы больных, реальность фармакологического эффекта. Уровень интеллектуальных функций оценивали по шкале MMSE (Mini

mental scale examination) на 1, 30 и 60-е сутки. Мини-тест оценки психического состояния представляет структурированную шкалу оценки когнитивных функций, позволяющую выявить синдром клинически выраженной деменции (при оценке ниже 16 баллов) или легкого снижения когнитивных функций (от 24 до 16 баллов) при максимальном показателе 30 баллов. Для оценки нарушений мышления использовали тесты концептуализации интеллекта и «пятый лишний» как вариант теста исключения понятий. Нарушения внимания оценивали с помощью пробы Мюнстерберга; качество сна — с помощью шкалы SLEEP QUALITY SCALE. В ходе исследования получены убедительные данные о положительном действии капсулированной формы центрального холиномиметика «Церепро» у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Положительное действие препарата отмечалось при анализе жалоб пациентов, проведенном по дневникам самоанализа, беседам с ними, при заполнении специальных регистрационных карт. У пациентов на фоне применения препарата уменьшалась выраженность головной боли, шум в голове, регрессировали нарушения памяти. На 30-е и 60-е сутки проведения курса лечения отмечалось повышение оценки концептуализации интеллекта, которая начинала соответствовать среднему уровню, однако сохранялись нарушенными непосредственное запоминание и долговременная память. На 30-е и 60-е сутки тест 10 слов, беглость речи и тест «пятый лишний» пациенты выполняли достоверно лучше, чем в начале исследования. При оценке динамики выполнения пробы Мюнстерберга по времени на 30-е и 60-е сутки наблюдалась четкая положительная динамика в виде уменьшения времени, необходимого для выполнения данной пробы, что объективно свидетельствует о положительном действии препарата на функциональную активность мозга и интегративные нейродинамические процессы [22]. Уже на 30-е сутки терапии начинает возрастать концептуализация интеллекта, беглость речи, улучшается быстрая и долговременная память, сон, пациенты становятся более внимательными, чем на первом приеме. На 60-е сутки эта тенденция сохраняется. Проведенное исследование показывает положительное влияние препарата «Церепро» (капсулы) на когнитивную сферу пациентов с хронической ишемией головного мозга за счет

повышения процессов запоминания и мышления, связанных с вниманием. В ходе исследования выяснилось, что эффективность препарата была оценена как слабая у 24 % пациентов, умеренная — у 46 %, значительная — у 30 %. По субъективной оценке пациентов улучшение заключалось в уменьшении выраженности и частоты головных болей, ощущения тяжести в голове, заложенности в ушах, головокружении, шума в голове, утомляемости, общей слабости, нарушений сна. Пациенты отмечали появление ощущения легкости, желание двигаться, уменьшение тревоги, взвинченности [22].

В Москве было проведено еще одно исследование клинической эффективности и переносимости препарата «Церепро» при лечении пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в амбулаторных условиях [23]. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которые проходили курс реабилитации на базе четырех окружных неврологических отделений г. Москвы. Средний возраст пациентов составил $54,6 \pm 5,8$ года. Давность перенесенного инсульта колебалась от 45 до 122 сут, в среднем — $89,2 \pm 8,6$ сут. Тяжесть инсульта у пациентов, включенных в исследование, при балльной оценке от 0 (нет изменений) до 7 (очень грубый дефицит) рассматривалась как умеренно выраженный дефицит — $4,07 \pm 0,07$ балла. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выбранной схемы терапии «Церепро». В 1-ю группу вошли 30 пациентов, которым назначалось ежедневное внутривенное капельное введение «Церепро» в дозе 1000 мг/сут в течение 10 сут с последующим приемом препарата в дозе 1200 мг/сут (1 капсула 3 раза в сутки) на протяжении 6 нед. Во 2-ю группу были включены 30 пациентов, принимавших «Церепро» в дозе 1200 мг/сут (1 капсула 3 раза в сутки) в течение 8 нед. Анализ динамики неврологического статуса у пациентов 1-й и 2-й групп показал достоверное уменьшение степени пареза, постепенный регресс чувствительных и координаторных нарушений в обеих группах к 8-й неделе терапии «Церепро». К моменту завершения исследования различной степени выраженности терапевтический эффект отмечался у всех 60 (100 %) пациентов, в том числе очень хороший — у 7 (11,7 %), хороший — у 39 (65 %), удовлетворительный — у 14 (23,3 %). При лечении «Церепро»

достоверно уменьшалась степень выраженности пареза и координаторных нарушений. Улучшились также когнитивные функции, нормализовалось настроение, уменьшилась выраженность астенических явлений, интенсивность и продолжительность головокружений, головной боли. В целом отмечено повышение активности, способности пациентов к самообслуживанию. Серьезных осложнений и побочных явлений, требовавших дополнительных мер, в период применения «Церепро» не выявлено [23].

Хорошая эффективность и переносимость «Церепро» у пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга была установлена еще в одном клиническом исследовании. Обследованы 90 пациентов с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга, из них 60 — перенесшие ишемический инсульт давностью 4—6 мес и 30 — с хронической ишемией головного мозга. Все пациенты наряду с базисной терапией (антигипертензивные, антиагреганты или антикоагулянты, гиполипостеринемические средства) получали препарат «Церепро» (холина альфосцерат) по 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 сут, далее перорально по 1200 мг/сут (по 1 капсуле 3 раза в сутки) на протяжении 6 нед. Эффективность терапии оценивали до начала лечения, после окончания внутривенного введения препарата и после завершения приема «Церепро» на визитах с помощью балльной оценки субъективной выраженности неврологических симптомов, краткой шкалы оценки высших психических функций MMSE, методики оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН), шкалы депрессии Гамильтона, шкалы общего клинического впечатления (CGI), балльной оценки переносимости и эффективности препарата (0—5 баллов). Выявлен достоверный ноотропный эффект препарата, а также его влияние на церебрастенические и соматовегетативные проявления. Показано, что общая эффективность лечения оказалась достоверно выше в группе пациентов, перенесших инсульт за счет уменьшения когнитивных и координаторных нарушений [24].

Таким образом, «Церепро» (капсулированная форма холина альфосцерата) обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейронных мембранах, улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в ЦНС, активирует ретикулярную формацию; оказывает

положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции, улучшает функции мозга, воздействуя на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность, что является, несомненно, актуальным для больных с хронической ишемией головного мозга.

Согласно опубликованным результатам клинических исследований холина альфосцерата, в том числе клинических исследований капсул «Церепро», применение этого церебропротектора позволяет снизить выраженность таких нарушений поведения и аффективной сферы у пациентов старческого возраста, как эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса, уменьшить когнитивные нарушения (снижение памяти и мотивации, дезориентацию, способность к концентрации внимания) при цереброваскулярной недостаточности.

Наличие отечественного лекарственного средства «Церепро» производства УП «Минскинтеркапс» существенно расширяет доступность холина альфосцерата для пациентов с хроническими ЦВЗ, в том числе имеющих право на бесплатное льготное лекарственное обеспечение («Церепро», мягкие желатиновые капсулы по 400 мг входят в ПОЛС).

Контактная информация:

Романова Ирина Сергеевна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии. Белорусский государственный медицинский университет. Ул. Розы Люксембург, 110, 220036, г. Минск. Сл. тел. +375 17 282-91-32.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. С. Р., И. Н. К., Т. А. Ч.
Сбор и обработка материала: Т. А. Ч., И. С. Р.
Написание текста: Т. А. Ч., И. С. Р.
Редактирование текста: И. Н. К., И. С. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камчатнов П. Р., Чугунов А. В., Осмаева З. Х., Минаев Д. П. Хронические цереброваскулярные заболевания: возможности терапии. *Consilium Medicum*. 2019; 21(2): 102—7.
2. Денисова Е. В. Актуальные вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в мире (обзор литературы). *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. 2011; 3: 4—5.
3. Пизова Н. В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(1): 83—9.
4. Goldstein L. B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001; 32(1): 280—99.
5. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений. *Русский медицинский журнал*. 2007; 10: 797—801.
6. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J. Neurol. Sci*. 2007; 257(1—2): 264—9.
7. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Платонова И. А. Терапия ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2003; 5(8): 21—9.
8. Суслина З. А., Федорова Т. Н., Максимова М. Ю. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. *Журн. неврол. и психиатр*. 2000; 100(10): 34—8.
9. Ciani E. Inhibition of free radical production or free radical scavenging protects from the excitotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellar granule neurons. *Brain Res*. 1996; 728(11): 1—6.
10. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. Глиатилин в лечении постинсультных больных. *Международ. неврол. журн*. 2016; 4(82): 25—3.
11. Обзор данных клинических исследований. «Церепро», раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 250 мг/мл (ООО «Верофарм», Россия).
12. Отчет «Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов «Церепро» (Верофарм АО, Российская Федерация) и Глиатилин (Italfarmaco S.p.A, Италия)»; 2004.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства «Церепро»: утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13.02.2019 № 178. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/19_02_1578_i.pdf (Accessed 10 July 2022).
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства «Нейрохолин»: утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 22.04.2020 № 469. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/20_04_3014_s.pdf (Accessed 10 July 2022).
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства «Глиатилин»: утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13.03.2017 № 256. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/9374_10_11_16_i.pdf (Accessed 10 July 2022).
16. Khaselev N., Murphy R. C. Structural characterization of oxidized phospholipid products derived from arachidonate-containing plasmalogen glycerophosphocholine. *J. Lipid Res*. 2000; 41: 564—72.
17. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing*. 2001; 122(16): 2041—55.
18. M. De Jesus Moreno Moreno. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25(1): 178—93.
19. Перечень основных лекарственных средств: приложение к постановлению М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 16.07.2007 № 65 (в редакции постановления М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 18.11.2020 № 106).

20. Республиканский формуляр лекарственных средств на 2022 год: приложение к постановлению М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19.08.2021 № 97.

21. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население): клинический протокол (утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 18.01.2018 № 8. Available at: http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/nevrologii/files/lf/klin_protokol.pdf.

22. Румянцова С. А., Кравчук А. А., Рыжова Д. Д. Терапия когнитивных расстройств у больных хронической ишемией головного мозга. РМЖ. 2007; 15(4): 1—5.

23. Бойко А. Н., Батышева Т. Т., Багирь Л. В. и др. Опыт амбулаторного применения препарата «Церепро» при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. Медицинские новости. 2010; 3: 19—22.

24. Костенко Е. В., Петрова Л. В., Артемова И. Ю. и др. Опыт применения препарата «Церепро» (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии. 2012; 3: 24—30.

REFERENCES

- Kamchatnov P. R., Chugunov A. V., Osmaeva Z. H., Minaev D. P. Chronic cerebrovascular diseases: possibilities of therapy. *Consilium Medicum*. 2019; 21(2): 102—7. [(in Russian)]
- Denisova E. V. Topical issues of epidemiology of vascular diseases of the brain in the world (literature review). *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdavoohraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2011; 3: 4—5. [(in Russian)]
- Pizova N. V. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations and approaches to therapy. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika*. 2018; 10(1): 83—9. [(in Russian)]
- Goldstein L. B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001; 32(1): 280—99.
- Zaharov V. V., Yahno N.N. Treatment of mild and moderate cognitive impairment. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2007; 10: 797—801. [(in Russian)]
- Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J. Neurol. Sci*. 2007; 257(1—2): 264—9.
- Gusev E. I., Skvorcova V. I., Platonova I. A. Therapy of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2003; 5(8): 21—9. [(in Russian)]
- Suslina Z. A., Fedorova T. N., Maksimova M. Yu. Antioxidant therapy for ischemic stroke. *Zhurn. nevrol. i psihiatr*. 2000; 100(10): 34—8. [(in Russian)]
- Ciani E. Inhibition of free radical production or free radical scavenging protects from the excitotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellar granule neurons. *Brain Res*. 1996; 728(11): 1—6.
- Mishhenko T. S., Mishhenko V. N., Lapshina I. A. Gliatilin in the treatment of post-stroke patients. *Mezhdunar. nevrolog. zhurn*. 2016; 4(82): 25—31. [(in Russian)]
- Review of data from clinical studies. *Cerepro, solution for intravenous and intramuscular administration, 250 mg/ml* (ООО «Verofarm», Rossiya). [(in Russian)]
- Report “Determination of the relative bioavailability and bioequivalence of Cerepro (Veropharm AO, Russian Federation) and Gliatilin (Italfarmaco S.p.A, Italy)»; 2004. [(in Russian)]
- Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva TsEREPRO: utv. prikazom M-va zdavoohraneniya Resp. Belarus' 13.02.2019 g. № 178 Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/19_02_1578_i.pdf (Accessed 10 July 2022). [(in Russian)]
- Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva NEYROKHOLIN: utv. prikazom M-va zdavoohraneniya Resp. Belarus' 22.04.2020g. № 469. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/18_12_2887_s.pdf (Accessed 10 July 2022). [(in Russian)]
- Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva GLIATILIN: utv. prikazom M-va zdavoohraneniya Resp. Belarus' 13.03.2017 g. № 256. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/9374_10_11_16_i.pdf (Accessed 10 July 2022). [(in Russian)]
- Khaselev N., Murphy R. C. Structural characterization of oxidized phospholipid products derived from arachidonatecontaining plasmeyl glycerophosphocholine. *J. Lipid Res*. 2000; 41: 564—72.
- Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing*. 2001; 122(16): 2041—55.
- M. De Jesus Moreno Moreno. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25(1): 178—93.
- Perechen' osnovnykh lekarstvennykh sredstv (Prilozhenie k postanovleniyu Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus' 16.07.2007 № 65 (v redaktsii postanovleniya Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus' 18.11.2020 № 106). [(in Russian)]
- Respublikanskiy fomulyar lekarstvennykh sredstv na 2022 god (prilozhenie k postanovleniyu Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus' 19.08.2021 № 97). [(in Russian)]
- Klinicheskij protokol «Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)» (utverzhen postanovleniem Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus' № 8 of 18.01.2018). Available at: http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/nevrologii/files/lf/klin_protokol.pdf . [(in Russian)]
- Rumyanceva S. A., Kravchuk A. A., Ryzhova D. D. Therapy of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *RMZH*. 2007; 15(4): 1—5. [(in Russian)]
- Bojko A. N., Batsyheva T. T., Bagir' L. V. i dr. Experience of outpatient use of the drug Cerepro in ischemic stroke in the early recovery period. *Medicinskie novosti*. 2010; 3: 19—22. [(in Russian)]
- Kostenko E.V., Petrova L.V., Artemova I.Yu. i dr. Experience of using the drug cerepro (choline alfoscerate) in the treatment of outpatient patients with chronic progressive vascular diseases of the brain. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*. 2012; 3: 24—30. [(in Russian)]

Поступила 05.09.2022.

Принята к печати 30.09.2022.



Н. Ф. СОРОКА, И. П. ГРИГОРЧУК, О. П. СИРОШ

АНТИТЕЛА К КУ-АНТИГЕНУ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Представлены данные литературы по истории открытия анти-Ку-антител, их клинической значимости, частоте встречаемости при системных заболеваниях соединительной ткани. Изложены клинические проявления основных заболеваний, ассоциированных с анти-Ку-антителами. Представлены 2 клинических случая пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, ассоциированными с изолированным повышением в крови анти-Ку-антител. В первом случае обсуждается идиопатический полимиозит с перекрестом по системному склерозу, во втором — системный склероз с эрозивным полиартритом.

Ключевые слова: анти-Ку-антитела, системные заболевания соединительной ткани, полимиозит, системный склероз.

The article presents literature data on the history of anti-Ku antibodies' discovery, their clinical significance, frequency of occurrence in systemic connective tissue diseases. The clinical manifestations of the main diseases associated with anti-Ku antibodies are described. Two clinical cases of patients with systemic connective tissue diseases associated with isolated increase of antibodies in the blood are presented. In the first case idiopathic polymyositis with systemic sclerosis is discussed. In the second case systemic sclerosis with erosive polyarthritis is presented.

Key words: anti-Ku antibodies, systemic connective tissue diseases, polymyositis, systemic sclerosis.

HEALTHCARE; 2022; 10: 60—71.

ANTIBODIES TO KU-ANTIGEN IN PATIENTS WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

N. F. Soroka, I. P. Grigortchouk, O. P. Sirosh

Антитела к Ку-антигену (анти-Ку-антитела) впервые были обнаружены в 1981 г. японскими исследователями. Они описали интересный клинический случай, характеризующийся начальным развитием у пациентки признаков миозита, а затем присоединением синдрома Рейно и уплотнения кожи верхних конечностей. Сыворотка крови этой пациентки содержала новый вид аутоантител, названных анти-Ку по начальным буквам ее имени [1]. Через несколько лет, независимо от японских исследователей, ученые из США описали антитела к антигенам p70/p80 и Ki66/Ki86, которые, как было показано при их изучении, были идентичны анти-Ку [2, 3]. Сегодня термин «анти-Ку» употребляется повсеместно.

Мишенью для синтеза анти-Ку-антител является Ку-антиген, который представляет собой гетеродимер, состоящий из 2 субъединиц с молекулярной массой 70 и 83 кДа. Соединенные друг с другом, они образуют структуру, напоминающую висячий замок, который «надевается» на свободные двухцепочечные концы ДНК и, перемещаясь по ней, выполняют очень важную для любой клетки функцию — репара-

цию двухцепочечных разрывов ДНК. Также Ку-антиген в ядре регулирует репликацию, транскрипцию и петлевую укладку хроматина, поддерживает целостность теломер. Находясь в цитоплазме, Ку-антиген участвует в регуляции апоптоза, а на поверхности клетки регулирует процессы адгезии и миграции [4, 5].

Недавние исследования показали, что Ку-антиген вовлечен в процессы рекомбинации генов рецепторов Т- и В-лимфоцитов и переключение синтеза различных классов иммуноглобулинов. Эти находки позволили выдвинуть гипотезу о том, что нарушение экспрессии Ку-антигена может приводить к дефектам функционирования иммунной системы и развитию аутоиммунных реакций [6].

При скринировании сывороток крови пациентов с различной патологией антитела к Ку-антигену были обнаружены при широком спектре аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), идиопатический фиброз легких, недифференцированные заболевания соединительной ткани (НЗСТ), разнообразные

перекрестные синдромы, чаще всего с проявлениями системного склероза (СС), полимиозита (ПМ) и СКВ.

Частота встречаемости анти-Ки-антител различается в зависимости от заболевания, методов определения антител в конкретном исследовании, генетических и географических особенностей популяции [4]. В целом анти-Ки-антитела встречаются редко. При исследовании более 7000 сывороток крови ENA-позитивных пациентов анти-Ки-антитела обнаружены у 2 % исследуемых. Крайне редко эти антитела выявляются у здоровых лиц [7]. Если у пациента анти-Ки-антитела обнаруживаются, их титр, как правило, высокий. Другие виды аутоантител, за исключением анти-snRNP, в таких высоких титрах встречаются редко [8].

Существуют различия в распространенности анти-Ки-антител в различных регионах мира. Так, при исследовании сывороток японских и европейских пациентов было обнаружено, что наиболее часто анти-Ки-антитела выявлялись при перекрестных синдромах, особенно при перекресте СС с ПМ (склеромиозите). В то же время у американских пациентов обнаружилась более значимая ассоциация анти-Ки-антител с СКВ. Широко варьирует и частота встречаемости анти-Ки-антител в различных исследованиях.

Антитела к Ки-антигену не являются специфическими, патогномичными для какой-либо определенной нозологической формы. Тем не менее у пациентов с перекрестным синдромом СС—ПМ они встречаются с достаточно высокой частотой (15 %), что позволило обосновать необходимость тщательного клинического и лабораторно-инструментального обследования анти-Ки-позитивных пациентов для исключения течения у них склеромиозита [8, 9]. Анти-Ки-антитела выявляются в 9 % случаев при аутоиммунных миозитах и в 2 % случаев при СС. При других системных заболеваниях соединительной ткани данный вид аутоантител встречается редко.

Анти-Ки-позитивные пациенты с различными заболеваниями часто характеризуются проявлениями синдрома Рейно, воспалительными поражениями мышц, суставным синдромом, чаще воспалительного генеза, склеродермоподобным поражением кожи, эзофагопатией с нарушениями моторики пищевода, «сухим синдромом», различными интерстициальными

поражениями легких (ИПЛ) [7, 8]. По данным визуализации и морфологического исследования, ИПЛ может быть представлено неспецифической, обычной, десквамативной интерстициальной пневмонией, саркоидоподобным вариантом интерстициальных изменений в легких.

Описаны клинические случаи, свидетельствующие о связи анти-Ки-антител с поражением нервной системы в виде транзиторной краниальной нейропатии, вовлекающей в процесс тройничный и лицевой нервы. При этом субъективные симптомы нейропатии обычно кратковременны, сложно документируются при проведении МРТ и ЭМГ и самостоятельно купируются [8].

Анти-Ки-антитела могут встречаться изолированно и в ассоциации с другими аутоантителами. Наиболее часто отмечена ассоциация анти-Ки-антител с анти-Ro52, возможно также сочетание с анти-Sm, анти-U1 RNP, анти-Scl-70. В случае сочетания с другими антителами титры анти-Ки-антител, как правило, низкие, в отличие от изолированного повышения уровня анти-Ки-антител. Встречаются такие случаи обычно у пациентов с СКВ и синдромом Шегрена [7]. Несмотря на редкость выявления ассоциаций анти-Ки-антител с другими аутоантителами, данные случаи вызывают интерес, поскольку могут способствовать прогнозированию развития у таких пациентов различных проявлений болезни. Так, обнаружение у анти-Ки-позитивных пациентов повышенного титра антител к двуспиральной ДНК увеличивало риск развития гломерулонефрита в 13 раз [10].

Особый интерес представляют случаи изолированного повышения анти-Ки-антител, что встречается значительно чаще, характеризуется содержанием антител в высоких титрах и ассоциацией с СС, ПМ, перекрестными синдромами, НЗСТ.

Анти-Ки-антитела у пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями относят к группе миозитассоциированных аутоантител, характерных для перекрестных синдромов. ПМ, ассоциированный с анти-Ки-антителами, характеризуется, как правило, нетяжелым течением периферического миозита с умеренным повышением уровня креатинкиназы, неспецифическими изменениями при мышечной биопсии и хорошим ответом на лечение. В то же время такие пациенты отличаются частым развитием ИПЛ (47—76 %), артрита, синдрома

Рейно, перекрестных синдромов [11—13]. При миозитах анти-Ку-антитела не ассоциировались с повышенным риском развития опухолей и паранеопластического миозита [14].

При СС частота встречаемости анти-Ку-антител варьирует от 1,5 до 16 % в зависимости от метода определения, генетических и географических особенностей исследуемой популяции. У пациентов с СС анти-Ку-антитела ассоциировались с миозитом, ИПЛ, ограниченной склеродермией, артритом, реже с сосудистой патологией. Однако данные основываются на небольшом числе наблюдений и отличаются противоречивостью [6].

Опубликованы также результаты исследований, в которых анализировались данные о клиническом значении изолированного повышения анти-Ку-антител у пациентов с СС. Так, M. Kuwana и соавт., наблюдая 7 пациентов с СС и изолированным повышением анти-Ку-антител, отметили, что они были моложе на момент дебюта заболевания, чем анти-Ку-негативные пациенты [15]. У всех 7 пациентов был выявлен периферический миозит и ни у одного пациента не было проявлений дигитальной ишемии. В другом исследовании среди 44 пациентов с СС и изолированным повышением анти-Ку-антител у половины отмечались симптомы миозита и 43 % имели ИПЛ [16]. По данным наблюдения за анти-Ку-позитивными пациентами с СС в нескольких европейских центрах, среди которых изолированное повышение анти-Ку-антител выявлялось более чем в 70 % случаев, отмечены более ограниченные варианты кожного синдрома, реже встречались осложнения дигитальной ишемии, однако чаще наблюдались проявления артрита, миозита, тригеминальной невралгии, ИПЛ [6]. У анти-Ку-позитивных пациентов с СС отмечена тенденция к более частому развитию легочной артериальной гипертензии и злокачественных опухолей, в отличие от пациентов с миозитом, чем у анти-Ку-негативных пациентов с СС, хотя количество наблюдений невелико [17].

В международном многоцентровом исследовании, охватившем 2140 пациентов с СС, также анализировали частоту встречаемости анти-Ку-антител и их клинические ассоциации. Так, анти-Ку-антитела были обнаружены у 1,1 % пациентов, а их изолированное повышение — лишь в 0,6 % случаев. В данном исследовании пациенты с изолированным повы-

шением анти-Ку-антител были старше по возрасту, имели более ограниченные варианты кожного синдрома, меньшую выраженность сосудистых нарушений, ассоциацию с ИПЛ и легочной артериальной гипертензией. В то же время не было выявлено взаимосвязи с миозитом и повышением уровня креатинкиназы в крови [6].

В Беларуси в медицинской литературе информации о пациентах — носителях анти-Ку-антител, да и в целом о роли анти-Ку-антител до настоящего времени опубликовано не было. Представляем 2 пациентов с изолированным повышением анти-Ку-антител, находившихся под наблюдением в Республиканском ревматологическом центре.

Клинический случай 1. Пациентка Г., 65 лет, жительница Минска, в декабре 2017 г. поступила в ревматологическое отделение ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». При госпитализации предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, одышку инспираторного характера, боль и слабость в мышцах плечевого и тазового пояса, трудности при глотании твердой пищи, сопровождающиеся болью по ходу пищевода, плотный отек кожи лица и кистей, боль в суставах кистей, ограничение объема движений и силы сжатия кистей, синюшность кожи кистей на холоде, повышение температуры тела до 37,5 °С и снижение веса на 30 кг в течение года.

Заболевание началось с развития теносиновиита сухожилий разгибателей пальцев кистей летом 2016 г. В последующем в сентябре 2017 г. присоединились боль и слабость в мышцах плечевого и тазового пояса.

Из перенесенных заболеваний отмечает аппендэктомию, холецистэктомию, экстирпацию матки с придатками в связи с атипичной гиперплазией эндометрия в 2010 г.

При осмотре состояние средней тяжести, сознание ясное, температура тела — 36,5 °С; рост 164 см, вес 90 кг, индекс массы тела 33,5 кг/м²; индурация кожи лица, склеродактилия, телеангиоэктазии, синдром Рейно; болезненны мышцы проксимальных отделов конечностей, выраженная мышечная слабость в данных группах мышц, периферические лимфатические узлы не увеличены; в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18/мин; тоны сердца приглушены, аритмичные, шумов нет, артериальное давление 145/90 мм рт. ст.,

пульс 80 уд/мин; живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, стул ежедневный; симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон, диурез в норме, периферических отеков нет.

Лабораторные показатели на момент поступления в клинику: общий анализ крови: лейкоциты — $5,9 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула без особенностей; гемоглобин — 112 г/л; тромбоциты — $282 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ — 59 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок — 63,1 г/л, общий билирубин — 6,8 мкмоль/л; креатинин — 63 мкмоль/л; глюкоза — 4,57 ммоль/л; общий кальций — 2,1 ммоль/л (норма 2,2—2,5 ммоль/л); АСТ — 123 ЕД/л (норма 5—34 ЕД/л); АЛТ — 92 ЕД/л (норма до 55 ЕД/л); ГГТП — 12 ЕД/л; ЛДГ — 1452 ЕД/л (норма до 450 ЕД/л); HBDH — 687 ЕД/л (норма до 182 ЕД/л); КФК — 2651 ЕД/л (норма 29—168 ЕД/л); КФК-МВ — 132 ЕД/л (норма до 24 ЕД/л); миоглобин — 994 нг/мл (норма до 47 нг/мл); СРБ — 34,8 мг/л (норма до 5 мг/л); калий — 4,5 ммоль/л; натрий — 137 ммоль/л; хлор — 101 ммоль/л; тропонин I высокочувствительный — 262 пг/мл (норма до 15,6 пг/мл). Липидограмма: общий холестерин — 4,25 ммоль/л; триглицериды — 2,2 ммоль/л; Хс ЛПВП — 0,75 ммоль/л; Хс ЛПНП — 2,58 ммоль/л; Хс ЛПОНП — 0,92 ммоль/л. Общий анализ мочи: относительная плотность 1009, рН 5,5, белок и глюкоза — отриц., микроскопия осадка без патологии. Коагулограмма: АЧТВ — 29,3 с; ПТИ — 109 %; МНО — 0,94; фибриноген — 4,66 г/л, Д-димеры — 902 нг/мл (норма до 500 нг/мл). Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицатель-

ные. Гормоны щитовидной железы: ТТГ — 7,279 мкМЕ/мл (норма 0,35—4,94 мкМЕ/мл), Т4св. — 1,14 пг/мл (норма 0,7—1,48 пг/мл), анти-ТПО — 0,24 МЕ/мл (норма до 5,61 МЕ/мл). Онкомаркеры: СЕА — норма, АФР — норма, СА 15-3 — 41,2 ЕД/мл (норма до 31,3 ЕД/мл), СА 19-9 XR — норма, СА-125 — норма, HE4 — норма, PostmROMA — 34,803 % (норма 0—25,3 %), ProGPR — норма, Cyfra 21-1 — 2,46 пг/мл (норма 0—2,08 пг/мл), пепсиноген I — 123,9 (норма 70—100), пепсиноген II — норма, пепсиноген I/II — норма.

Иммунологические тесты: РФ — норма, С3-комplement — норма, С4-комplement — норма, иммуноглобулины А, М, G — норма, АНА — 200 СУ (0—19,9 СУ), иммуноблот для диагностики аутоиммунных заболеваний — изолированное повышение анти-Ку-антител (табл. 1).

По результатам игольчатой электромиографии установлен первично-мышечный уровень поражения мышц верхних и нижних конечностей.

При рентгеноскопическом исследовании органов грудной клетки и пищевода выявлена эмфизема, а также усиление легочного рисунка по всем полям за счет сосудистого компонента и его деформация за счет пневмосклероза. Корни сосудистые, тяжистые. Синусы свободные. Диафрагма контурируется, подвижная. Сердце расширено в поперечнике влево. Склероз аорты. Пищевод и кардия проходимы. Тонус пищевода снижен, отмечается симптом «воздушно-бариевого столба». Контуров стенок пищевода четкие, ровные. Перистальтика ослаблена.

Таблица 1

Иммуноблот для диагностики аутоиммунных заболеваний

Анти-nRNP/Sm	Отрицательный
Анти-Sm	Отрицательный
Анти-SS-A (Ro)	Отрицательный
Анти-Ro-52	Отрицательный
Анти-SS-B (La)	Отрицательный
Анти-SCL-70	Отрицательный
Анти-PM-Scl 100	Отрицательный
Анти-Jo-1	Отрицательный
Анти-centromere B	Отрицательный
Анти-PCNA	Отрицательный
Анти-dsDNA	Отрицательный
Анти-нуклеосомы	Отрицательный
Анти-гистоны	Отрицательный
Анти-рибосомальные P-protein	Отрицательный
Анти-AMA-M2	Отрицательный
Анти-Mi2	Отрицательный
Анти-Ku	+++ сильноположительный

На эвакуацию оказывает влияние высота гидростатического столба жидкости. Эвакуация в целом замедлена.

Данные спирографии (29.12.2017) свидетельствовали о нарушениях функции внешнего дыхания по смешанному типу, уровень жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составил 57 % от должного значения (табл. 2).

Эзофагогастродуоденоскопия (27.12.2017). Заключение: эритематозная гастропатия с геморрагическими эрозиями в антральном отделе (очаговая метаплазия слизистой?). Дуоденогастральный рефлюкс. Биопсия: хронический гастрит тела желудка +, гиперпластический +, лимфоидная инфильтрация 2+, активность 3+, кишечная метаплазия –, Нр отсутствует.

Колоноскопия, заключение: очаговая эрозивная колопатия левого фланга (в области нисходящей кишки) ободочной кишки. Биопсия: хронический слабовыраженный активный колит.

За время госпитализации проведено исследование сердечно-сосудистой системы. Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, неправильный, низковольтная ЭКГ, ЧСС 90 уд/мин, суправентрикулярная экстрасистолия, единичные желудочковые экстрасистолы, признаки гипертрофии левого желудочка.

Холтеровское мониторирование (ХМ) от 08.01.2018: средняя ЧСС за сутки 103 уд/мин, за день 108 ударов, за ночь 100 ударов. Ригидный циркадный профиль ЧСС, ЦИ — 1,08. Минимальная ЧСС 81 уд/мин (сон), максимальная ЧСС 128 уд/мин (физическая активность). Базовый ритм синусовый, нестабильный. Миграция водителя ритма из синусового узла в пред-

сердия. Единичные эпизоды фибрилляции предсердий. В дневное время при физической активности зарегистрировано 109 эпизодов синусовой тахикардии. За период наблюдения зарегистрированы 13 792 одиночные суправентрикулярные экстрасистолы в дневное и ночное время, чаще в дневное время при физической активности, 3507 суправентрикулярных куплетов, 2045 пароксизмов наджелудочковой тахикардии, наибольшая пробежка 17 комплексов с ЧСС 151 уд/мин, 1985 эпизодов суправентрикулярной бигеминии, 1603 эпизода суправентрикулярной тригеминии, 758 единичных желудочковых экстрасистол в дневное и ночное время, чаще в дневное время при физической активности, 22 желудочковых куплета, 1 пароксизм желудочковой тахикардии, наибольшая пробежка 3 комплекса с ЧСС 92 уд/мин, 15 эпизодов желудочковой бигеминии, 14 эпизодов желудочковой тригеминии. Паузы более 2000 мс не зарегистрированы. Сегмент ST: без эпизодов значимой динамики сегмента ST. Интервал QT: без патологических знаков. Среднее значение QT — 428 мс.

Эхокардиография (Эхо-КГ), заключение: стенки аорты уплотнены. Расширен восходящий отдел аорты. Аортальный клапан: три створки; створки уплотнены. Регургитация на аортальном клапане I степени. Расширение полости левого предсердия. Левый желудочек не расширен. Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Увеличена масса миокарда левого желудочка. Аномальная поперечная хорда верхушки левого желудочка. Нарушение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ

Таблица 2

Динамика показателей спирографии

Показатель	2017 г.	2019 г.	2020 г.
ЖЕЛ, л	1,74 (57 %)	1,68 (55 %)	1,94 (64 %)
ДО, л	0,33 (73 %)	0,57 (125 %)	1,02 (226 %)
МОД, л/мин	7,91 (126 %)	6,75 (104 %)	6,75 (104 %)
РО вд., л	0,7	1,3	1,39
ФЖЕЛ, л	1,69 (59 %)	1,62 (56 %)	1,6 (56 %)
ОФВ1, л	1,37 (58 %)	1,55 (67 %)	1,48 (64 %)
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	81	96	93
Инд. тиф., %	79	92	76
ПОС выд., л/с	1,78 (31 %)	6,51 (116 %)	5,95 (107 %)
ПОС вд., л/с	2,61	4,22	4,68
МОС25, л/с	1,71 (35 %)	4,94 (101 %)	5,72 (117 %)
МОС50, л/с	1,22 (36 %)	4,18 (124 %)	4,48 (134 %)
МОС75, л/с	1,04 (74 %)	2,53 (186 %)	2,24 (169 %)
СОС2575, л/с	1,30 (48 %)	3,98 (151 %)	4,27 (165 %)

не выявлено, ФВ = 73 % (TEICHHOLZ)/69 % (SIMPSON). Митральный клапан: створки уплотнены. Регургитация на митральном клапане I степени. Правое предсердие не расширено. Правый желудочек не расширен. Трикуспидальный клапан: створки не изменены. Регургитация на трикуспидальном клапане I степени. Ствол легочной артерии не расширен. Регургитация на клапане легочной артерии I степени. Признаков легочной гипертензии не выявлено. ДЛА сист. — 32 мм рт. ст., ДЛА среднее — 21,5 мм рт. ст.

УЗИ щитовидной железы: признаки тиреоидита, узлы в обеих долях щитовидной железы.

Рентгенография суставов кистей: снижение минеральной плотности костной ткани.

Денситометрия: показатели минеральной плотности костной ткани в зоне L_I-L_{II} (без $L_{III}-L_{IV}$) соответствуют остеопении, в области шейки правой бедренной кости — нижней границе нормы, в области шейки и проксимального отдела соответствуют ожидаемым показателям в данной возрастной группе.

Пациентка консультирована эндокринологом (многоузловой зоб, субклинический гипотиреоз), гинекологом (гинекологической патологии не выявлено), окулистом (ангиосклероз сетчатки, пресбиопия).

С учетом клинических проявлений, результатов лабораторно-инструментальных исследований установлен клинический диагноз: «Идиопатический полимиозит с перекрестом по системному склерозу, ассоциированный с изолированным повышением анти-Ки-антител, с поражением мышц конечностей, туловища, сердца (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, ускоренный идиовентрикулярный ритм, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия по данным ХМ, ХСН ФК2), легких (пневмосклероз, ДН1), пищевода (эзофагопатия), индурация кожи лица, склеродактилия, синдром Рейно. Многоузловой зоб, субклинический гипотиреоз. Хронический гастрит с эрозиями, гиперпластический +, лимфоидная инфильтрация 2+, активность 3+, кишечная метаплазия -, Нр - (биопсия от 27.12.2017). Дуоденогастральный рефлюкс. Хронический колит с эрозиями в нисходящем отделе толстой кишки, слабовыраженный, активный (биопсия от 28.12.2017)».

В условиях стационара пациентке проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (1000

мг/сут внутривенно, капельно, в течение 3 сут) с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 32 мг/сут. В качестве базисного противовоспалительного препарата назначен метотрексат (15 мг/нед подкожно).

На консультативном приеме через 1 мес после выписки из стационара пациентка отметила улучшение самочувствия: температура тела в пределах нормы, боль в мышцах плечевого пояса и в области кистей не беспокоит, менее выражена натянутость кожи кистей, не беспокоит боль вдоль пищевода при глотании, значительно уменьшилась выраженность общей слабости. По данным лабораторных исследований также наблюдалась положительная динамика: СОЭ — 18 мм/ч, СРБ — 6,62 мг/л, отмечалось снижение уровня АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ, миоглобина. Рекомендовано постепенное снижение дозы метилпреднизолона до 16 мг/сут и увеличение дозы метотрексата до 20 мг/нед.

В июне 2018 г. пациентке впервые выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): в обоих легких локальные фиброзные изменения в виде деформации легочного рисунка и снижения пневматизации по типу «матового стекла». Единичные мелкие эмфизематозные буллы. Трахея, главные и долевыи бронхи проходимы, просветы мелких бронхов незначительно превышают просветы сопровождающих сосудов. В средостении и корнях увеличенные лимфатические узлы не выявлены. Синусы свободны.

Так как по данным КТ ОГК признаки интерстициального поражения легких впервые зарегистрированы в период приема метотрексата, данный препарат был отменен, продолжена терапия метилпреднизолоном.

В октябре 2018 г. диагностирована перманентная форма фибрилляции предсердий, по данным Эхо-КГ — признаки умеренной легочной гипертензии (ДЛА сист. — 52 мм рт. ст., ДЛА среднее — 33,7 мм рт. ст.). Дополнительно к глюкокортикостероидной терапии назначен микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 1000 мг/сут, в январе 2019 г. доза препарата увеличена до 1500 мг/сут.

На фоне проводимой терапии клинические проявления периферического миозита были купированы. Сохранялись индурация кожи лица, явления склеродактилии, дисфагии, незначительная одышка при физической нагрузке. Пациентка чувствовала себя удовлетворительно,

вернулась к привычному образу жизни, выполняла работу по дому, встречалась с подругами, водила автомобиль.

В апреле 2019 г. по данным КТ ОГК отмечена значительная положительная динамика: легочные поля симметричны, пневматизация неравномерная, по всем полям определяются слабоинтенсивные участки снижения пневматизации по типу «матового стекла», чередующиеся с нормально пневматизированной паренхимой; в обоих легких определяются единичные участки парасептальных вздутий и множественные плевропневмофиброзные линейные тяжи. Легочный рисунок усилен по смешанному типу, деформирован. Корни легких не изменены. Трахея, главные бронхи и бронхи 1—3-го порядка проходимы, просветы расширены, стенки неравномерно утолщены. Средостение не увеличено, не смещено. Сердце имеет обычную конфигурацию, камеры нормальных размеров. Плевральные полости без особенностей.

Сохранялись незначительные признаки легочной гипертензии (данные Эхо-КГ от 11.05.2019: ДЛА сист. — 49 мм рт. ст., ДЛА среднее — 31,9 мм рт. ст.).

По результатам спирографии (04.05.2019) уровень ЖЕЛ составил 55 % от должного значения (см. табл. 2).

При выполнении бодиплетизмографии (17.05.2019) общая емкость легких (ОЕЛ) была равна 68 %, остаточный объем легких (ООЛ) — 66 %, внутригрудной объем легких (ВГО) — 38 %, диффузионная способность легких (ДСЛ) — 52 % (табл. 3).

Полученные результаты функционального исследования внешнего дыхания соответствовали значительному снижению ЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ, ДСЛ и резкому снижению ВГО, что свидетельствовало о рестриктивном типе вентиляционных нарушений. Пациентке было рекомендовано продолжить прием ММФ в дозе 1500 мг/сут.

Через 1 год (25.03.2020) по данным КТ ОГК отмечена отрицательная динамика: легочные поля симметричны, пневматизация неравномерная, по всем легочным полям сохраняется слабоинтенсивное снижение пневматизации по типу «матового стекла», чередующееся с нормально пневматизированной паренхимой и участками парасептальных, панлобулярных и центрилобулярных вздутий. На этом фоне отмечается появление более плотных локальных зон снижения пневматизации по типу «матового стекла», более выраженных в верхней и нижней долях левого легкого и нижней доле правого легкого. Легочный рисунок усилен по смешанному типу с преимущественно интерстициальным компонентом, междольковый интерстиций диффузно утолщен. Преимущественно в кортикальных отделах обоих легких определяются плевропневмофиброзные тяжи. Корни легких структурны. Трахея, главные бронхи и бронхи 1—3-го порядка проходимы, просветы расширены, стенки неравномерно утолщены. Средостение не увеличено, не смещено. Сердце имеет обычную конфигурацию. Плевральные полости без особенностей.

По результатам Эхо-КГ (16.04.2020) ДЛА сист. — 49 мм рт. ст., ДЛА среднее — 31,9 мм рт. ст.

Доза ММФ была увеличена до 2000 мг/сут. Однако через 1 мес приема пациентка самостоятельно снизила дозу препарата до 1500 мг/сут в связи с появлением болей в животе и диареей.

В сентябре 2020 г. КТ-картина интерстициальных и фиброзных изменений в легких имела незначительную положительную динамику: пневматизация неравномерная, по всем легочным полям сохраняется слабоинтенсивное снижение пневматизации по типу «матового стекла», с единичными более плотными участками в периферических субплевральных отделах S6, 8 правого легкого, чередующиеся с нормально пневматизированной паренхимой и участками парасептальных, панлобулярных и центрилобулярных вздутий. Легочный рисунок усилен

Таблица 3

Динамика показателей бодиплетизмографии

Показатель	2019 г.	2020 г.
ВГО, л	1,03 (38 %)	0,88 (32 %)
ООЛ, л	1,34 (66 %)	1,01 (49 %)
ОЕЛ, л	3,44 (68 %)	3,13 (62 %)
ДСЛ, л	3,82 (52 %)	4,00 (55 %)

по смешанному типу, с преимущественно интерстициальным компонентом, междольковый интерстиций диффузно утолщен. Преимущественно в кортикальных отделах обоих легких определяются плевропневмофиброзные тяжи. Корни легких структурны. Трахея, главные бронхи и бронхи 1—3-го порядка проходимы, просветы расширены, стенки неравномерно утолщены. Средостение не увеличено, не смещено.

По данным Эхо-КГ ДЛА сист. — 41 мм рт. ст., ДЛА среднее — 27 мм рт. ст.

Исследование функции внешнего дыхания, включающее спирографию (10.09.2020) и бодиплетизмографию (15.09.2020), выявило резкое снижение ООЛ до 49 % и отсутствие значимой динамики по другим объемным показателям легких и ДСЛ при сравнении с данными 2019 г. (см. табл. 2, 3). Учитывая значительное снижение ЖЕЛ, ОЕЛ и ДСЛ — наиболее чувствительных показателей, отражающих изменения в состоянии легочной паренхимы при интерстициальных поражениях легких [18], сделано заключение о наличии у пациентки значительных рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания.

В сентябре 2020 г. пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение, где была назначена терапия циклофосфамидом по 800 мг в виде внутривенных введений 1 раз в месяц. Выполнено 3 инфузии препарата. К сожалению, 08.12.2020 пациентка была госпитализирована в отделение интенсивной терапии в связи с тяжелым течением коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней пневмонией, 16.12.2020 констатирована биологическая смерть.

Клинический случай 2. Пациентка М., 48 лет, жительница Минска, в марте 2022 г. поступила в ревматологическое отделение ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Предъявляла жалобы на боль и ограничение объема движений в лучезапястных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставах кистей, плечевых, тазобедренных, коленных и плюснефаланговых суставах, припухание коленных суставов, утреннюю скованность в суставах до середины дня, изменение цвета кожи кистей на холоде, натянутость кожи на лице и кистях, дисфагию, одышку инспираторного характера при бытовых нагрузках, выраженную общую слабость.

Считает себя больной с 1996 г., когда стали беспокоить рецидивирующие артриты лучезапястных и голеностопных суставов. Наблюдалась у ревматолога с диагнозом «ревматоидный артрит?», принимала нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) по требованию. С 2000 г. начала резко худеть, появилась натянутость кожи лица, кистей, беспокоил стойкий артрит лучезапястных, коленных и голеностопных суставов. В 2002 г. установлен диагноз «системный склероз». Назначены метилпреднизолон в дозе 32 мг/сут с постепенным снижением дозы до 4 мг/сутки, пеницилламин, НПВС, сосудистые препараты. В 2007 г. пеницилламин был заменен на метотрексат, который принимала длительно в дозе 7,5—10 мг/нед. Регулярно, 2 раза в год, госпитализировалась для проведения сосудистой терапии. Чувствовала себя удовлетворительно.

Отмечает ухудшение самочувствия с октября 2020 г., когда после самостоятельной отмены метотрексата у пациентки развился стойкий рецидивирующий артрит коленных суставов с высокой лабораторной активностью: уровень С-реактивного белка достигал 124 мг/л. С июля 2021 г. присоединились артриты плечевых, лучезапястных и тазобедренных суставов, усилилось чувство натяжения кожи на лице и кистях. Неоднократно консультирована ревматологом. С целью стабилизации состояния был назначен курс антибактериальной терапии, выполнялись пункции коленных суставов с внутрисуставным введением бетаметазона, проводилась коррекция глюкокортикостероидной терапии: максимальная доза метилпреднизолона составляла 12 мг/сут. В марте 2022 г. в связи с неэффективностью проводимой терапии госпитализирована в ревматологическое отделение. На момент поступления в стационар пациентка ежедневно принимала НПВС и метилпреднизолон в дозе 6 мг/сут.

Из сопутствующих заболеваний отмечала врожденный порок сердца: расщепление задней створки митрального клапана с митральной регургитацией III степени, в связи с чем в 2019 г. выполнена пластика клапана. После оперативного вмешательства пациентка регулярно принимала бисопролол 2,5 мг/сут и ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут.

При осмотре состояние удовлетворительное, температура тела 36,7 °С; рост 172 см, вес 60 кг, индекс массы тела 20,3 кг/м²; атрофия кожи

лица, области декольте, предплечий, симптом «кисета», склеродактилия, синдром Рейно; болезненны лучезапястные, пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые суставы кистей, плечевые, тазобедренные, коленные и плюснефаланговые суставы, деформирован правый коленный сустав, деформированы лучезапястные, пястнофаланговые, плюснефаланговые суставы и проксимальные межфаланговые суставы кистей, отмечалось ограничение объема движений в пораженных суставах; периферические лимфатические узлы не увеличены; в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 16 в мин; тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет, артериальное давление 125/75 мм рт. ст., пульс 72 уд/мин; живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, стул ежедневный; диурез в норме, периферических отеков нет.

Лабораторные показатели на момент поступления в клинику: общий анализ крови: лейкоциты — $8,13 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула без особенностей; гемоглобин — 116 г/л; тромбоциты — $317 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ — 8 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок — 67,3 г/л, альбумин — 36,6 г/л, общий билирубин — 6,1 мкмоль/л; мочевая кислота — 236 мкмоль/л, креатинин — 52,6 мкмоль/л; глюкоза — 4,55 ммоль/л; общий кальций — 2,26 ммоль/л (норма); АСТ — 16 ЕД/л; АЛТ — 18 ЕД/л; ГГТП — 10 ЕД/л; ЛДГ — 201 ЕД/л (норма); КФК — 92 ЕД/л (норма); щелочная фосфатаза — 49 ЕД/л (норма); СРБ — 35,3 мг/л (норма до 5 мг/л); ферритин — 43 нг/мл; калий — 4,6 ммоль/л; натрий — 141 ммоль/л; хлор — 105 ммоль/л. Липидограмма: общий холестерин — 4,38 ммоль/л; триглицериды —

1,2 ммоль/л; Хс ЛПВП — 1,54 ммоль/л; Хс ЛПНП — 2,27 ммоль/л; Хс ЛПОНП — 0,57 ммоль/л. Общий анализ мочи: относительная плотность 1010, рН 6,0, белок и глюкоза — отриц., микроскопия осадка без патологии. Коагулограмма: АЧТВ — 26,8 с; ПТИ — 128 %; МНО — 0,9; фибриноген — 3,19 г/л, Д-димеры — 3,07 мкг/мл (норма до 0,5 мкг/мл). Иммунологические тесты: ревматоидный фактор — норма, анти-ЦЦП — норма, анти-МЦВ — норма, С3-комплемента — 74 мг/дл (норма 83—193 мг/дл), С4-комплемента — 7,6 мг/дл (норма 15—57 мг/дл), иммуноглобулины А, М, G — норма, АНА (скрининг) — положительные, иммуноблот (профиль системный склероз) — изолированное повышение анти-Ku-антител (табл. 4).

Выполнен пересмотр представленных рентгенограмм кистей (27.07.2021): определяется остеопороз, остеолит бугристости ногтевой фаланги I пальца правой кисти, немногочисленные краевые эрозии и узурсы, кистовидные просветления, сужение суставных щелей в суставах кистей, исключая 1-й пястнофаланговый сустав правой кисти, с подвывихами в пястнофаланговых суставах 2 пальцев, остеофиты краевые в лучезапястных суставах и суставах обеих запястий, очаги обызвествления в мягких тканях на уровне пястнофалангового сустава V пальца правой кисти и отсутствующей бугристости ногтевой фаланги I пальца правой кисти, основания ногтевой фаланги I пальца левой кисти. Заключение: рентгенологическая картина в пользу поражения кистей системным склерозом с ревматоидоподобными изменениями в суставах в сочетании с остеоартрозом лучезапястных суставов.

Таблица 4

Иммуноблот (профиль системный склероз)

Анти-SCL-70	Отрицательный
Анти-centromere A	Отрицательный
Анти-centromere B	Отрицательный
Анти-RP11	Отрицательный
Анти-RP155	Отрицательный
Анти-U3-RNP	Отрицательный
Анти-NOR 90	Отрицательный
Анти-Th/To (7-2-RNP)	Отрицательный
Анти-PM-Scl 100	Отрицательный
Анти-PM-Scl 75	Отрицательный
Анти-PDGFR	Отрицательный
Анти-Ro-52	Отрицательный
Анти-Ku	+++ сильноположительный

На представленной рентгенограмме стоп (27.07.2021) выявлялись остеопороз с кистовидными просветлениями в головках плюсневых костей, подвывихи в плюснефаланговых суставах III пальца правой стопы, III и V пальцев левой стопы, атеросклероз сосудов стоп. Заключение: превалирование остеопороза с кистовидной перестройкой и подвывихов в выше перечисленных суставах без краевого разрушения их суставных поверхностей позволяет склоняться в пользу поражения стоп системным склерозом.

На рентгенограмме костей таза и тазобедренных суставов (15.12.2021) определялся остеоартроз тазобедренных суставов III степени с кистовидной перестройкой суставных поверхностей на фоне артрита. Отмечалось снижение минеральной плотности костной ткани.

По данным рентгеноскопии органов грудной клетки и пищевода (2021) легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней. Корни сосудистые, структурные. Синусы свободные. Диафрагма контурируется, подвижность ее сохранена. Сердце в поперечнике не увеличено, состояние после оперативного лечения и пластики митрального клапана. Аорта слегка развернута, уплотнена. Пищевод и кардия проходимы. В просвете пищевода визуализируется слизь. Тонус пищевода несколько снижен. Эвакуация замедлена, ускоряется при увеличении гидростатического столба жидкости. Имеется скользящая аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Заключение: рентгенокартина поражения пищевода основным процессом (системным склерозом). Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Выполнена ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 72 уд/мин, слабо выраженные диффузные изменения левого гипертрофированного желудочка.

Установлен клинический диагноз: «Системный склероз, ассоциированный с изолированным повышением анти-Ku-антител, хроническое течение, синдром Рейно, атрофия кожи лица, области декольте, предплечий, симптом «кисета», склеродактилия, полиартрит (эрозивный), остеолиз бугристости ногтевой фаланги I пальца правой кисти, кальцинаты мягких тканей кистей, эзофагопатия. Врожденный порок сердца: расщепление задней створки митрального клапана с митральной регургитацией III степе-

ни (пластика митрального клапана, 2019), ХСН ФК 2. Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы».

В стационаре пациентке проведено 3 сеанса лечебного плазмафереза, пункция правого коленного сустава с введением суспензии бетаметазона 1,0 мл. Рекомендовано продолжить прием метилпреднизолона в дозе 6 мг/сут и возобновить прием метотрексата в дозе 10 мг/нед с постепенным увеличением дозы препарата до 15 мг/нед.

Таким образом, по нашему мнению, описанный в статье первый клинический случай полимиозита представляет собой склеромиозит — неспецифический (перекрестный, overlap) миозит, связанный с системным склерозом. Он характеризуется повышением анти-Ku-антител при отсутствии миозитспецифических антител, нетяжелым течением периферического миозита с хорошим ответом на терапию, клиническими проявлениями системного склероза в виде индурации кожи лица и склеродактилии, синдрома Рейно, развития ИПЛ и артериальной легочной гипертензии, что согласуется с данными литературы и подтверждает обоснованность включения антител к Ku-антигену в группу миозит-ассоциированных аутоантител.

Особенностью второго клинического случая — системного склероза, ассоциированного с анти-Ku-антителами, является развитие эрозивного полиартрита с поражением суставов кистей, коленных и тазобедренных суставов. Некоторые исследователи в своих публикациях также обращают внимание на данную особенность, отмечая более частое развитие артрита у пациентов данной группы [6]. Однако представленное в литературе многообразие возможных клинических особенностей системного склероза, ассоциированного с анти-Ku-антителами, порой противоречивость полученных результатов, свидетельствуют о необходимости дальнейшего и более детального изучения клинического значения изолированного повышения антител к Ku-антигену у пациентов с системным склерозом.

Таким образом, представленный материал и два клинических примера подтверждают многообразие клинических проявлений системных заболеваний соединительной ткани, ассоциированных с изолированным повышением в крови анти-Ku-антител, что усложняет диагностический процесс. При обследовании таких

пациентов, особенно при наличии клинических проявлений заболевания, но при отрицательных общепринятых иммунологических тестах для диагностики системной красной волчанки, системного склероза, полимиозита, ревматоидного артрита, смешанного заболевания соединительной ткани, помнить о необходимости исследования в крови анти-Ку-антител. Основанием для выполнения более расширенного иммунологического поиска может быть положительный, как правило, у таких пациентов скрининговый тест на антиядерные антитела, что подтверждают и приведенные клинические случаи.

Контактная информация:

Сорока Николай Федорович — д. м. н., профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 43, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-27-93.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Ф. С., И. П. Г., О. П. С.
Сбор и обработка материала: И. П. Г., О. П. С.
Написание текста: Н. Ф. С., И. П. Г., О. П. С.
Редактирование: Н. Ф. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Mimori T., Akuzuki M., Yamagata H. et al. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 611—20.
- Reeves W. H. Use of monoclonal antibodies for the characterization of novel DNA-binding proteins recognized by human autoimmune sera. *J. Exp. Med.* 1985; 161: 18—39.
- Francoeur A. M., Peebles C. L., Gompper P. T., Tan E. M. Identification of Ki (Ku, p70/80) autoantigens and analysis of anti-Ki autoantibody reactivity. *J. Immunol.* 1986; 136: 1648—53.
- Mimori T. Clinical significance of anti-Ku autoantibodies — a serologic marker of overlap syndrome? *Intern. Med.* 2002; 41(12): 1096—8.
- Belizna C., Henrion D., Beucher A. et al. Anti-Ku antibodies: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 691—4.
- Hoa S., Hudson M., Troyanov Y. et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations. *Medicine.* 2016; 95: 35(e4713).
- Cavazzana I., Ceribelli A., Quinzanini M. et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus.* 2008; 17: 727—32.
- Gryga K., Milewski M., Zolcinski M. et al. Anti-Ku autoantibodies: series of 5 cases. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 95—7.
- Kuwana M., Gil-Vila A., Selva-O'Callaghan. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* 2021; 13: 1—17.
- Spielmann L., Nespola B., Severac F. et al. Anti-Ku syndrome with elevated CK and anti-Ku syndrome with anti-dsDNA are two distinct entities with different outcomes. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(8): 1101—6.
- Rigolet A., Musset L., Dubourg O. et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine.* 2012; 91: 95—102.
- Susuki S., Yonekawa T., Kuwana M. et al. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies. *J. Neuroimmunol.* 2014; 274: 202—8.
- Troyanov Y., Targoff I. N., Payette M. P. et al. Redefining dermatomyositis: a description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features. *Medicine* 2014; 93: 318—32.
- Chinoy H., Fertig N., Oddis C. V. et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 1345—9.
- Kuwana M., Kaburaki J., Okano Y. et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.* 1994; 37: 75—83.
- Kaji K., Fertig N., Medsger T. A. Jr. et al. Autoantibodies to RuvBL 1 and RuvBL 2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthr. Care. Res.* 2014; 66: 575—84.
- Rodriguez-Reyna T. S., Hinojosa-Azaola A., Martinez-Reyes C. et al. Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity.* 2011; 44: 576—84.
- Шустов С. Б., Куренкова И. Г., Харитонов М. А., Асямов К. В. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии. *Пульмонология.* 2017; 27 (3): 410—18.

REFERENCES

- Mimori T., Akuzuki M., Yamagata H. et al. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 611—20.
- Reeves W. H. Use of monoclonal antibodies for the characterization of novel DNA-binding proteins recognized by human autoimmune sera. *J. Exp. Med.* 1985; 161: 18—39.
- Francoeur A. M., Peebles C. L., Gompper P. T., Tan E. M. Identification of Ki (Ku, p70/80) autoantigens and analysis of anti-Ki autoantibody reactivity. *J. Immunol.* 1986; 136: 1648—53.
- Mimori T. Clinical significance of anti-Ku autoantibodies — a serologic marker of overlap syndrome? *Intern. Med.* 2002; 41(12): 1096—8.
- Belizna C., Henrion D., Beucher A. et al. Anti-Ku antibodies: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 691—4.
- Hoa S., Hudson M., Troyanov Y. et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations. *Medicine.* 2016; 95: 35(e4713).
- Cavazzana I., Ceribelli A., Quinzanini M. et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus.* 2008; 17: 727—32.

8. Gryga K., Milewski M., Zolcinski M. et al. Anti-Ku autoantibodies: series of 5 cases. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 95—7.
9. Kuwana M., Gil-Vila A., Selva-O'Callaghan. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* 2021; 13: 1—17.
10. Spielmann L., Nespola B., Severac F. et al. Anti-Ku syndrome with elevated CK and anti-Ku syndrome with anti-dsDNA are two distinct entities with different outcomes. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(8): 1101—6.
11. Rigolet A., Musset L., Dubourg O. et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine.* 2012; 91: 95—102.
12. Susuki S., Yonekawa T., Kuwana M. et al. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies. *J. Neuroimmunol.* 2014; 274: 202—8.
13. Troyanov Y., Targoff I. N., Payette M. P. et al. Redefining dermatomyositis: a description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features. *Medicine* 2014; 93: 318—32.
14. Chinoy H., Fertig N., Oddis C. V. et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 1345—9.
15. Kuwana M., Kaburaki J., Okano Y. et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.* 1994; 37: 75—83.
16. Kaji K., Fertig N., Medsger T. A. Jr. et al. Autoantibodies to RuvBL 1 and RuvBL 2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthr. Care. Res.* 2014; 66: 575—84.
17. Rodriguez-Reyna T. S., Hinojosa-Azaola A., Martinez-Reyes C. et al. Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity.* 2011; 44: 576—84.
18. Shustov S. B., Kurenkova I. G., Kharitonov M. A., Asyamov K. V. Lung function abnormalities in different respiratory diseases. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (3): 410—18. [(in Russian)]

Поступила 05.07.2022.

Принята к печати 11.08.2022.



Мудрые мысли знаменитых врачей

Врач и больной

♦ Жизнь коротка, путь искусства долог, удобный случай скоропреходящ, опыт обманчив, суждение трудно. Поэтому не только сам врач должен употреблять в дело все, что необходимо, но и больной, и окружающие, и все внешние обстоятельства должны способствовать врачу в его деятельности.

♦ Врачебное искусство составляют следующие три предмета: болезнь, больной и врач; врач – служитель искусства и больному должно вместе с врачом бороться с болезнью.

Гиппократ

♦ Сейчас с больным общается не только лечащий врач, но и другие врачи (рентгенологи, специалисты по ЭКГ, лаборанты и т. п.). Это психологически затрудняет положение больного: ведь не только врач приспосабливается к больному, но и больной к врачу. Стало не только сложнее лечить, но и лечиться стало сложнее.

И. А. Кассирский

♦ Чем ближе будут держаться клинические исследования своего основного объекта изучения – больного человека, тем больше обеспечена их точность и тем более подходящими они могут стать к тому же объекту своего применения. Итак – поближе к больному человеку!

Ф. Г. Яновский

♦ Врач и пациент – два полюса, между которыми должна возникнуть творческая искра. Оба стремясь к достижению единой цели должны составлять определенное единство, стать соучастниками в поисках «благоденствия».

♦ Врач в союзе с больным дважды врач. Оставаться одному ему не нужно и невыгодно; искусный врач ищет такого союза, достижение его – залог успеха.

♦ При врачевании должен быть обеспечен климат доверия; этим «командует» врач, но помогать ему должен и пациент.

А. Ф. Билибин

♦ Работа врача по существу не выступление соло, а дуэт, исполняемый в паре с ведомым им пациентом. В основе здесь – доверие...

З. И. Янушкевичус

♦ Современный сознательный человек должен знать правду о своем здоровье, так как он является не только объектом лечения, но и его естественным участником.

А. Л. Мясников

♦ Успешное лечение возможно только при полном содружестве в работе врача и больного.

♦ Часто врачи, особенно молодые, забывают о том, что в их обязанности входит воспитание больного. Убедить пациента изменить неправильный образ жизни, отказаться от вредных привычек, убедиться в необходимости последовательного лечения, поверить в него, отказаться от попыток самолечения – значит сделать больного активным помощником, союзником врача в борьбе с недугом.

В. Х. Василенко

♦ Смотри, нас трое: я, ты и болезнь. Поэтому, если ты будешь на моей стороне, нам будет легче одолеть ее одну. Но если ты перейдешь на ее сторону, я один не в состоянии буду одолеть вас обоих.

Абу-ль-Фарадж

♦ Теперь ты изучил болезнь и знаешь больного, но ведай, что и больной тебя испытал и знает каков ты. Из сего ты заключить можешь, какое нужно терпение, благоразумие и напряжение ума при постели больного, чтобы выиграть всю его доверенность и любовь к себе, а сие для врача всего важнее.

М. Я. Мудров

♦ В процессе обследования больных больные одновременно изучают врача... Подобно «скрытой камере» больные, их родственники, посторонние лица следят за его поступками, присматриваются к одежде, прическе, к жестам, прислушиваются к словам, к интонации... Ничто не ускользает от их внимания, все подвергается обсуждению с осуждением или одобрением, все передается из уст в уста... темпами старой русской пословицы: «Добрая слава лежит, худая — по дорожке бежит».

П. И. Шамарин

Подготовил Ю. К. Абаев



Вопрос о природе научного открытия всегда волновал ученых. Ведь открытие — это не только система готовых знаний, но и полная противоречий исследовательская деятельность на которой лежит печать личности ученого с его мыслями, сомнениями, порой сложными отношениями с коллегами, от суда которых зависит оценка результатов его деятельности. Наука — это особый «организм», у которого своя среда — научная. Именно ее обитателям — ученым, их психологии, отношениям между ними всемирно известный канадский ученый, автор универсальной концепции стресса Г. Селье посвятил книгу «Как стать ученым: от мечты к открытию».

В своих публикациях исследователь запечатлевает результаты научного поиска, а не сам поиск — сложный, нередко сопряженный с ошибками процесс познания. Путь к истине извилист, а в статьях и книгах он выглядит прямым. Между тем чрезвычайно важно личный опыт выдающегося ученого в организации исследований, воспитании учеников и формировании мотивации на самоотверженный труд, иначе говоря, тайны его творческой лаборатории сделать общим достоянием. Книга Г. Селье представляет собой замечательный образец отчета ученого о подходах к повседневным проблемам научного поиска, мнение о которых обычно высказывается лишь в кругу друзей и единомышленников. Полагаем, нашим читателям будет интересно познакомиться с книгой Г. Селье «Как стать ученым: От мечты к открытию» (предполагается публикация отдельных глав).

Редколлегия

Г. СЕЛЬЕ

ПОЧЕМУ ЛЮДИ ЗАНИМАЮТСЯ НАУКОЙ?

Нелегко объяснить, почему люди хотят заниматься научной работой, руководствуясь при этом различными мотивами. Есть «ученые», работающие ради денег, власти и общественного положения, но для достижения всего этого существуют гораздо более надежные пути. Подлинными учеными редко движут подобные мотивы.

В наши дни научные достижения приносят немалое признание, а ученые нуждаются в периодическом одобрительном «похлопывании по плечу» точно так же, как и все простые смертные, хотя они, по тем или иным причинам, не очень-то склонны в этом сознаваться. Разумеется, значение имеет не шумовой уровень аплодисментов, а кто и за что вам аплодирует. Мало кто желает остаться анонимным, зато многие вступают в ожесточенную борьбу за свой приоритет, стремясь получить признание со стороны компетентных коллег и, что любопытно, за достижения совсем особого свойства. Они хотят быть уверенными в том, что в самом деле поняли некие скрытые законы Природы. Они хотят иметь право повторить слова прорицателя из «Антония и Клеопатры» Шекспира: «Порой в великой Книге Тайн Природы мне удастся кое-что прочесть». И, осознавая это, многие из них, в особенности медики, получают наивыс-

шее удовлетворение от облегчения человеческих страданий. И адвокат, как известно, может предотвратить страдания клиента с помощью искусной защиты, и политический деятель может сделать то же самое в еще большем масштабе, проводя в жизнь полезный закон, и, наконец, полководец удачным стратегическим маневром может спасти жизнь тысячам и тысячам людей. Но все эти люди защищают одного человека от другого и, как правило, за счет этого другого. Выигрыш при этом всегда временный и касается лишь определенных людей. Тайна же Природы, открытая однажды, постоянно обогащает человечество в целом.

И все же ни слава, которую может принести наука, ни ее потенциальная польза, во всяком случае, в ее общепринятом понимании, не являются единственными притягательными сторонами науки. Главная «польза» фундаментального исследования та же, что и у розы, песни или прекрасного пейзажа, — они доставляют нам удовольствие. Каждое научное открытие выявляет новую грань в гармонии Природы для нашего пассивного наслаждения. Но наука не только «зрелищный вид спорта» — ученый активно участвует в раскрытии прекрасного. Этот тип деятельности — единственный из всех,

доступных человеческому разуму, — наиболее близок к процессу творчества.

Разумеется, если вы еще не испытали этого чувства, мое описание лишено смысла; если же вы с ним знакомы, такое описание, в общем-то, не нужно. Словесное описание радости поцелуя мало что даст тому, кто никогда его не испытал, а остальным оно навряд ли нужно. Но инстинктивное предвкушение удовольствия предшествует и поцелую, и научному открытию, и каждый, кто в конечном счете стал ученым, должен был ранее это смутно предчувствовать, иначе ему не пришлось бы в голову посвятить себя науке.

Если вы молодой врач, интересующийся наукой, то лучшее, что могут сделать мои заметки, — это помочь вам проанализировать свои собственные чувства. Я думаю, что такой анализ должен быть полезен сам по себе именно теперь, когда вам необходимо принять самое важное решение в вашей жизни: посвятить себя научным исследованиям или практической медицине. Быть может, вы врач по призванию и ваше решение в пользу практической деятельности не обязательно продиктовано материальными соображениями: все настоящие врачи получают удовольствие от прямого контакта с пациентом. Если вы выбрали научную работу, вы никогда не увидите благодарных глаз матери, ребенка которой вы спасли, вы никогда не сможете сказать, что, не оказавшись вы рядом, человек умер бы. Но если вы будете успешно трудиться в тиши своего кабинета, вы испытаете удовлетворение от сознания того, что, не открыв вы закона Природы, никакой практикующий врач не смог бы применить его на благо своего пациента.

Для новичка мои заметки не могут быть наполнены тем же смыслом, что и для меня, однако именно таким образом лучше всего объяснить, почему я занимаюсь наукой. И если вы рождены исследователем, вы меня поймете.

Итак, мотивы, побуждающие ученых заниматься наукой, весьма разнообразны. Теперь попытаемся детально разобрать их, ибо одна из основных целей этих заметок — призвать вас максимально откровенно проанализировать мотивы, которыми вы руководствовались при выборе специальности, и решить, действительно ли вы хотели этим заниматься. Нет ничего более печального, чем неудачник в науке. Большинство из них — это просто мало приспособленные к чему-либо люди, попавшие в науку случайно.

Некоторые мотивы для избрания научной деятельности заслуживают одобрения обществом, другие оно воспринимает с отвращением. Позвольте мне не оценивать их с этих позиций, а просто перечислить отдельные мотивы — независимо от того, покажутся они вам прекрасными или безобразными, — под воздействием которых человек, обладающий достаточной квалификацией, добился успеха и процветания на научном поприще:

Бескорыстная любовь к Природе и Правде
Восхищение красотой закономерности

Простое любопытство

Желание приносить пользу

Потребность в одобрении

Ореол успеха

И наконец, последнее по порядку, но не по важности:

Боязнь скуки

Бескорыстная любовь к Природе и Правде

Стремление к собственности больше, чем что-либо другое, мешает людям жить свободно и достойно.

Б. Рассел

Наверное, для каждого ученого, кем бы он ни был — историком, математиком, химиком, астрономом или физиком, характерно отсутствие стремления получить от своей работы практическую выгоду.

Ш. Рише

Может показаться странным, что люди должны столь упорно трудиться над раскрытием тайн Природы, не имея в виду никакой практической пользы. Однако вопрос в том, что считать таковой. Как говорил Бенджамин Франклин: «Какова польза от новорожденного младенца?» Далеко не все полезное с нашей точки зрения является таковым в общепринятом смысле слова. Обычные символы успеха — деньги, власть или даже условия труда — это только средства в достижении счастья и приносят подчас лишь жалкое его подобие. Ребенок как таковой не потенциальный «талон» или денежный знак, на который можно приобрести нечто, делающее нас счастливыми, — ребенок приносит нам счастье сам по себе. Все общепринятые знаки практической ценности являются просто средствами обеспечения счастья. Так почему же не пропустить промежуточные стадии и не шагнуть сразу к цели?

Настоящее искусство — великое произведение живописи или музыкальный шедевр полезно потому, что оно возвышает нас над заботами повседневной жизни, приносит нам умиротворение, безмятежность и счастье. Фундаментальные исследования, то есть изучение законов Природы, нередко предпринимаются по тем же побудительным мотивам.

Одни вещи хороши в каких-то определенных целях, другие — сами по себе, а третьи — и сами по себе, и для чего-то еще. Деньги полезны только потому, что на них можно что-то купить, сами же они как таковые ценности не представляют. Удовольствие слушать прекрасную музыку или дегустировать отменное вино замечательно само по себе, но купить что-нибудь в обмен на такое удовольствие мы не можем. В то же время большинство вещей, которые хороши сами по себе, хороши также и для чего-то: приятно вкусно поесть и при этом получить пользу для здоровья. Природа хитроумно устроила так, что большинство полезных вещей вызывают у нас субъективное чувство приятности. И это касается не только питания и размножения, но и познания. Открытие в области фундаментальных исследований, например, доставляет радость вне зависимости от его возможного практического применения. Но любое приобретенное таким образом знание рано или поздно становится полезным тем, что увеличивает нашу власть над Природой.

Характерно, что хорошие вещи столь часто играют роль ценностных символов, на которые можно купить другие хорошие вещи, что становится довольно трудно отличить цель от средства. Скупец любит перебирать свои сокровища, и, как ни странно, некоторые (хотя и немногие) ученые получают настоящее наслаждение от создания своих научных работ, ибо сам процесс «перебирания» средств убеждения вызывает приятное ощущение достижения цели. Быть может, я говорю малоприятные вещи, но для ученого даже самая непривлекательная правда прекраснее самой приятной подделки.

Красота закономерности

Я кажусь самому себе мальчиком, играющим у моря, которому удалось найти более красивый камешек, чем другим, но океан неизведанного лежит передо мной.

Исаак Ньютон

Трудно объяснить красоту перехода от тайны к закономерности. Собиратели марок, спичечных этикеток, бабочек или человек, решающий кроссворды, наслаждаются чувством завершения закономерных последовательностей и процессом нахождения признака, в соответствии с которым большое количество очевидно разнородных объектов могут быть расположены неким логическим образом. Чем более разнообразны, необычны и загадочны объекты, тем большее удовлетворение доставляет нам обнаружение закономерностей, в соответствии с которыми их можно размещать в удобном и гармоничном порядке, делающем их доступнее для понимания.

В детстве мы радуемся, встречаясь с чудесными и загадочными вещами. Когда ребенок указывает на что-то необычное, никогда не виденное им ранее — яркую бабочку, слона или морскую ракушку, — сколько радости светится в его глазах, когда он кричит: «Смотри, папа!»

Всякий, кто способен чувствовать, глядя на небо в ясную ночь, не может не спрашивать себя, откуда берутся звезды, куда они исчезают и что поддерживает порядок во Вселенной. Такого же рода вопросы мы задаем, изучая самоорганизующийся бесконечный мир человеческого организма и заглядывая в восприимчивые и испытующие человеческие глаза, постоянно стремящиеся преодолеть разрыв между двумя этими мирами. Созерцать красоту и гармонию Вселенной, хоть в какой-то степени их постигая, — одна из основных человеческих способностей, доставляющих ему наивысшее удовлетворение. Это достойное и благородное занятие вне зависимости от тех материальных благ, которые оно может принести. Но оно и на самом деле помогает нам в повседневной жизни, подобно тому как верующему помогает глубокая религиозная вера, а мыслителю — сложившееся философское мировоззрение. Созерцание чего-то бесконечно более великого, нежели наша собственная персона, заставляет все наши повседневные заботы как бы уменьшаться в размерах. Существует некий душевный мир и спокойствие, достичь которого можно лишь через соприкосновение с возвышенным.

Но с течением времени большинство из нас (но не все) теряют этот дар чистого наслаждения. По мере нашего дальнейшего знакомства с повседневным миром вещей привычное начинает приедаться. Мелочная череда каждодневных проблем имеет свойство притуплять

нашу чувствительность к бескорыстному наслаждению чудесным и величественным. К сожалению, в наше время большинство людей стали столь практичными, настроенными на «продвижение в жизни», что они уже больше не в состоянии задуматься над тем, к чему же они все-таки стремятся. С течением времени преуспевающий бизнесмен или умелый администратор начинает испытывать чувство потерянности и бесцельного «дрейфования» по реке времени – навстречу пенсии и смерти.

Сколько людей упорно и вдохновенно трудятся ради осуществления некоторой цели, обещающей завтра обеспечить досуг и возможность наслаждаться жизнью! Но «завтра» так никогда и не становится «сегодня». Всегда появляется другая цель, которая обещает еще больше и требует еще чуть-чуть больше усилий. Вот почему столь немногим людям, чей жизненный путь ничем не примечателен, удается сохранить этот чудесный дар, которым все мы обладали в детстве, — способность по-настоящему радоваться бытию. Болезненно осознавая эту потерю, взрослые люди подбадривают себя еще более интенсивной работой (либо алкоголем), с тем, чтобы не задумываться над этим. Вдохновенный художник, поэт, композитор, астроном или биолог в данном отношении так никогда и не взрослеют, они не теряют абстрактных сокровищ своей наивности, как бы стары или бедны они ни были. Они сохраняют детскую способность незаинтересованного удовольствия. Ибо удовольствие всегда не заинтересовано, ведь за него не следует никакого вознаграждения – оно является вознаграждением само по себе.

Подлинный стяжатель так занят все новыми вложениями своих капиталов, что никогда не научается пользоваться ими. «Реально мыслящие люди», преследующие «практические цели», в долгосрочной жизненной перспективе редко оказываются столь же реалистичными и практичными, как мечтатели, стремящиеся лишь к своей мечте. Подлинные ученые даже в глубокой старости сохраняют определенный романтизм, мечтательный и исполненный воображения склад ума; они продолжают жить в мире увлекательного, причудливого, необычного; они никогда не перестают изумляться грандиозности и непогрешимому постоянству законов, правящих гармонией Природы внутри и вне человека.

Любопытство

Если любопытство ассоциируется с чем-то дурным, то лишь потому, что люди склонны смешивать любознательность с пронырливостью. Любознательный человек хочет узнать то, что его как-то касается, а проныра сует нос в личные дела других. Любопытство одолевает настоящего ученого, он не может без него жить. Когда исследователь теряет эту побудительную силу – потому ли, что его усилия слишком часто заканчиваются неудачей, или потому, что он самодовольно удовлетворяется «практическими достижениями», – он удаляется от науки и находит прибежище в самооплакивании или чванной гордости своим благополучием. Однако не будем касаться научной любознательности как таковой, ибо она переkreщивается с массой других побудительных мотивов.

Желание приносить пользу

Они знают, что, быть может, именно благодаря их усилиям на гребнях волн того темного океана, в недрах которого человечество ведет свою неистовую борьбу, мелькают проблески света. И все ученые, все без исключения, поддерживают себя в своих тяжких трудах этой величественной мечтой – принести пользу своим человеческим собратьям.

Ш. Рише

Первый шаг — создание из обыденной жизни картины мира — дело чистой науки. Второй шаг — использование картины мира в практических целях — дело техники. Обе эти задачи одинаково важны, и каждая из них целиком поглощает человека, поэтому отдельный исследователь, если он действительно хочет продвинуть вперед свое дело, вынужден сосредоточить свои силы на одном-единственном вопросе и оставить на время мысли обо всех других связях и интересах. Вот почему не следует осуждать ученого за его отчужденность от жизни, за его индифферентность к важным вопросам общественной жизни. Без такой односторонней установки Герц никогда не открыл бы беспроволочные волны, а Кох — туберкулезную бациллу.

М. Планк

Бывший министр обороны США Чарльз Вильсон сказал, что фундаментальные исследования – это «то, что вы делаете, когда не знаете, что вы делаете». Я не могу полностью согласиться с этим определением.

Чаще всего фундаментальная наука противопоставляется «практическим» исследованиям, имеющим непосредственное применение, и предполагает отвлеченность от повседневных проблем человечества. Разработки систем вооружений, новых марок телевизоров или видов вакцин, очевидно, являются практическими. Изучение внутренней температуры далеких звезд, повадок крохотнейших живых существ или законов, определяющих наследственную окраску лепестков цветка гороха, — все это выглядело поначалу чрезвычайно непрактичным. На занятия такого рода смотрели как на пустое времяпрепровождение интеллигентных, но несколько эксцентричных и неприспособленных людей, чьи необычайно блестящие умы отвлечены бесполезными абстракциями.

Конечно же, фундаментальные исследования редко предпринимаются с ориентацией на практическое приложение; они, по существу, никогда не бывают предсказуемыми. Помню свою собственную реакцию на сообщение моих школьных преподавателей о том, что астрофизики определяют внутреннюю температуру далеких звезд. «Здорово, — думал я, — но зачем это кому-нибудь может понадобиться?» Когда Луи Пастер сообщил, что болезни могут переноситься микробами, его высмеяли! Забавно видеть взрослого человека, обеспокоенного тем, что он подвержен нападению крошечных существ, которых и увидеть-то нельзя! Когда австрийский монах Грегор Мендель развлекался наблюдением результатов скрещивания красно- и белоцветущего гороха в монастырском саду, даже наиболее дальновидные его современники не могли вообразить себе всех последствий его находок.

И, тем не менее, без фундаментальных знаний о поведении далеких звезд сегодня мы не могли бы запускать на орбиту спутники. Без знаний о бактериях не было бы вакцин, сывороток и антибиотиков. И без тех самых наблюдений за наследуемостью окраски цветков гороха никогда не развилась бы современная генетика, столь важная для сельского хозяйства, селекционного дела и медицины.

Чем в большей степени исследование понятно и практично, тем ближе оно к уже известной нам обыденности. Таким образом, как ни парадоксально, знания о самых отвлеченных и самых непрактичных явлениях оказываются самыми перспективными для получения

новых фундаментальных данных и ведут нас к новым вершинам науки. Но на это нужно время и, как правило, немалое. Фундаментальные исследования становятся полезными и остаются таковыми на более длительное время, чем прикладные.

Ряд ученых настаивают на том, что фундаментальные исследования должны вестись в духе «искусство ради искусства» и их практическая применимость не должна подлежать оценке. Отстаивая эту точку зрения, они ссылаются на то, что даже наиболее недоступное для понимания исследование может, в конце концов, дать практические результаты. Довольно странно, что изучение чего-либо не связанного с практикой нуждается в оправдании его потенциальной полезностью!

Каковы бы ни были наши мотивы проведения фундаментальных исследований, они, несомненно, могут стать практически полезными. Но насколько важно для ученого приносить пользу людям? Человек по своей природе эгоцентрик и эгоист. В мою задачу не входит задаваться вопросом, почему он таким создан или что именно — сила или слабость — лишает некоторых людей интереса к самим себе. В любом случае такие абсолютные альтруисты чрезвычайно редки в общей массе и, насколько я мог установить, не встречаются среди ученых. Человек, занимающийся фундаментальной наукой, высоко держит голову: он верит в несомненную ценность своих исследований и готов ради них понести немалые жертвы и вынудить к ним других. Если это эгоизм, он должен признаться в том, что он эгоист. Убеждать самого себя в том, что он и не помышляет о собственных интересах, было бы несовместимо с представлением ученого о чести и даже с объективностью.

Эгоизм и эгоизм являются наиболее характерным, наиболее древним и наиболее неотъемлемым свойством всего живого. Все живые существа, от простейшей амебы до человека, по необходимости ближе всего к самим себе и являются наиболее естественными защитниками своих интересов. Я не вижу причин, по которым нам следует ожидать, что кто-то другой станет заботиться о нас более добросовестно, нежели о самом себе. Эгоизм естествен, хотя и неприятен; он выглядит столь омерзительно, что мы пытаемся отрицать его наличие у самих себя. Он опасен также и для общества. Мы боимся его, ибо он несет в себе

зерна раздора и мести. И все же, несмотря на свой эгоизм, многие ученые, особенно медики, в очень сильной степени руководствуются гуманными побуждениями.

Я не считаю, что эти два явно противоположных мотива отражают некоторую шизоидную черту — что-то вроде раздвоения личности, при котором инстинкт самосохранения постоянно борется с желанием помочь другим. С моей точки зрения, даже альтруизм представляет собой видоизмененную форму эгоизма, разновидность эгоизма коллективного, призванного помочь обществу. Подсознательно мы чувствуем, что альтруизм порождает благодарность. Благодарность, к которой мы побуждаем другого человека за оказанные ему услуги, является, возможно, наиболее характерным для человека способом обеспечить свою безопасность и стабильность (гомеостаз). Тем самым устраняется мотив столкновения эгоистических и альтруистических тенденций. Вызывая чувство благодарности, мы побуждаем других разделить с нами наше естественное желание собственного благополучия. Чем менее человек знаком с экологией живых существ, тем более отталкивающим выглядит для него такой ход рассуждений. Но биолог не призван ставить под вопрос мудрость творения, он только анализирует его структуру.

Каковы бы ни были их сознательные мотивы, многие ученые обладают искренним желанием быть полезными обществу. Вот почему даже среди тех, кто занимается фундаментальными исследованиями, не ожидая от них никакого практического выхода, лишь немногие полностью лишены надежды, что их открытия смогут помочь людям избавиться от страданий и достичь счастья. Одной из наиболее важных причин такого желания является потребность в одобрении.

Потребность в одобрении — жажда авторитета — тщеславие

Однажды один из друзей сказал Катону Старшему: «Какое безобразие, что в Риме тебе до сих пор не воздвигли памятника! Я обязательно позабочусь об этом». «Не надо, — ответил Катон, — я предпочитаю, чтобы люди спрашивали, почему нет памятника Катону, чем, почему он есть».

Т. Мессон

Реальный мир в абсолютном смысле не зависит от отдельных личностей и даже от всего человеческого мышления, и поэтому любое открытие, сделанное отдельным человеком, приобретает всеобщее значение. Это дает исследователю, работающему в тихом уединении над своей проблемой, уверенность в том, что каждый найденный им результат получит прямое признание у всех компетентных людей. Сознание значимости своей работы является счастьем для исследователя. Оно является полноценной наградой за те различные жертвы, которые он постоянно приносит в повседневной жизни.

М. Планк

Я крайне редко встречал ученых — если встречал вообще, — которые не были бы заинтересованы в одобрении своих коллег и не были бы обеспокоены тем, получают они приоритет на свои открытия или нет. Редко кто берет в руки книгу или статью по своей тематике без желания немедленно увидеть в перечне литературы или авторском индексе свое имя. Почему же многие так ужасно стыдятся этого чувства?

Иногда мы приглашаем на временную работу в наш институт наиболее выдающихся современных медиков. Стало традицией устраивать для этих почетных гостей неофициальный обед, за которым идет непринужденная беседа. Это дает нам возможность лучше узнать этих людей с неформальной стороны; чем руководствуются они в своей деятельности, что приносит им удовлетворение. Один из наиболее распространенных вопросов касается мотивов исследовательской работы. Наиболее частый ответ — «любопытность». Если на ученого «поднажать», то в качестве дополнительных мотивов он может упомянуть желание принести пользу или даже признаться, что попал в науку по чистой случайности — была вакансия в лаборатории, а ему нужны были деньги. Но желание заработать авторитет всегда с возмущением отвергается. А почему?

Я никогда не забуду, как мой самый молодой аспирант невинно спросил уважаемого гостя: «В таком случае, сэр, вы не будете против, если я опубликую данные эксперимента, который вы показывали нам сегодня? Я ведь вам ассистировал, да и раньше делал похожую работу — правда, не очень успешно. Это было бы неплохим дополнением к моей диссертации, сэр... Конечно, если вы не против, сэр». Такая

просьба была невыполнима, но вопрос был задан хороший.

Научная любознательность гораздо легче может быть удовлетворена чтением публикаций других исследований, чем работой в лаборатории. Могут потребоваться годы для экспериментального доказательства того, что можно узнать за несколько минут, прочтя опубликованный конечный результат. Так что давайте не будем себя обманывать: вряд ли побудительной силой творчества является чистая любознательность. Быть может, это желание делать добро? Мало кого из ученых удовлетворила бы возможность делать добро на поприще политической или благотворительной деятельности.

Правда заключается в том, что мы тщеславны, очень тщеславны. Мы горим желанием осознать, что открыли некий важный закон Природы с помощью нашей собственной изобретательности. Почему же мы так стыдимся этого? Ведь, по словам Уильяма Вудворда, «тщеславие, без сомнения, принесло гораздо больше пользы цивилизации, чем скромность».

Тщеславие становится предосудительным только тогда, когда законная гордость общепризнанными достижениями превращается в неразборчивую погоню за славой ради нее самой. Ни один ученый, достойный этого звания, не измеряет свой успех количеством похваливших его людей. Ни один ученый не желает приоритета на открытие, ошибочно приписанное ему, и не хотел бы поменяться местами с самыми известными политиками, миллионерами или генералами. Ни один из известных мне ученых наверняка не испытывает чувства зависти к славе чревоугодника, на которого с обожанием смотрят по телевидению миллионы людей. Ученые тщеславны, им нравится признание, они не безразличны к известности, которую приносит слава, но очень разборчивы в отношении того, чье признание им хотелось бы добиться и за что им хотелось бы стать знаменитыми.

На этот счет ученые обладают предельной щепетильностью. Чем более велик ученый, тем меньше число людей, мнением которых он дорожит. Но тому, кто прилежно трудится в одиночестве своей лаборатории над какой-нибудь разгадкой чрезвычайно запутанного механизма Природы, очень согревает сердце сознание, что где-то в мире есть несколько человек — быть может, всего полдюжины, — действительно понимающих важность его работы и те трудности,

которые ему приходится преодолевать. Этих коллег он принимает как равных себе и чувствует глубокое удовлетворение от того, что благодаря своей работе приобрел духовное родство с ними. Он заслужил себе место в кругу этой интеллектуальной элиты. Он может общаться с этими людьми, минуя огромные расстояния, языковые и социальные барьеры и всю ту мелочную ненависть и зависть, которые разделяют других. Думаю, что в этот век «холодных» и «горячих» войн, ожесточенной расовой, политической и религиозной нетерпимости или просто пошлой банальности людских устремлений ученому не стоит стыдиться своего тщеславия.

Ореол успеха; преклонение перед героями и желание им подражать

Сам я — страстный почитатель героев; мои великие идеалы — Клод Бернар, Луи Пастер, Роберт Кох, Пауль Эрлих и Уолтер Кеннон. Но более всего я обязан д-ру Кеннону, которого знал лично. Это был настоящий человек и истинный ученый. Он оказал на меня огромное влияние, и на всю свою жизнь я сохранил к нему большую привязанность. Моя работа по стрессу была в значительной степени написана под влиянием его открытия реакций экстренного выброса адреналина. Даже эти записки несут на себе отпечаток этого влияния. Очевидно, я связан с д-ром Кенноном какими-то неразрывными связями. Надеюсь, он ничего не имел бы против подобных заявлений, будь он жив. Ведь говорил же он: «Я сын Боудича, который ввел меня в физиологические исследования. Боудич в свою очередь был сыном Карла Людвига, в лаборатории которого в Лейпциге он контактировал с другими людьми из многих стран. Через моего деда Людвиг я связан со многими его последователями, среди них — итальянский физиолог Моссо, английский фармаколог Бринтон и русский физиолог Павлов. Я имею детей и внуков — молодых докторов, которые вернулись из Гарвардской физиологической лаборатории в свои страны, чтобы продолжить исследования».

Как много идей Кеннона я воспринял! Ничего не могу с этим поделать, могу испытывать только благодарность за это. Ведь сыновья не могут не походить на своих отцов, а со стороны потомства было бы непочтительным стараться быть иными только ради того, чтобы избежать обвинения в подражании. Кроме того, переданные по наследству характеристики

в последующих поколениях видоизменяются. Ни один ученый не появляется спонтанно, без предшественников, но в отличие от сына по крови сын по разуму может, по крайней мере, выбрать себе родителя.

Достижению подлинного совершенства мышления и гениальности в огромной степени препятствует неправильное понимание лозунга «все люди равны», с которым Линкольн обратился к своему народу после битвы под Геттисбергом. В буквальном смысле слова это утверждение явно неверно: одни люди маленького роста, другие высокого; одни толстые, другие худые; одни умные, другие глупые. Линкольн имел в виду только то, что все люди обладают равными правами развивать те качества, которыми наделены от рождения.

Однако на практике даже и это невозможно, поэтому нам советуют поступать наилучшим образом и относиться к каждому с точки зрения большинства. Поскольку мы не в состоянии приспособить процесс обучения к каждому ученику, постольку будет «демократично» подогнать ученика под средний уровень процесса обучения.

В нынешних условиях вполне разумно решать основные общественные проблемы голосованием, но при решении научных, художественных и иных культурных проблем должны быть справедливы слова Генри Торо: «Всякий человек, который более прав, чем его соседи, составляет большинство в один голос».

Боязнь скуки

Сколько было написано о мотивах, которыми руководствуется творческий человек на пути к славе, но как мало я слышал о скуке — одном из наимоощнейших мотивов, который действует, беспощадно отсекая все пути к отступлению!

Все живые существа должны или действовать, или погибнуть. Мышь должна находиться в постоянном движении, птица летать, рыба плавать и даже растение должно расти.

Минимальные требования к активности меняются от вида к виду, от индивида к индивиду, от времени к времени. Они опускаются до весьма низкого уровня, когда жизнь замедляется во время сна или зимней спячки, в старости и при серьезном заболевании, и поднимаются весьма высоко в период молодости, когда тело и разум интенсивно развиваются.

Нужда в физических упражнениях имеет тенденцию с возрастом уменьшаться быстрее, чем потребность в умственной деятельности. Тело обычно стареет быстрее разума. Но если мы не находим выхода своей энергии, она начинает устремляться внутрь организма, уничтожая свои истоки, которые становятся жертвами болезненного саморазрушения. Вынужденное бездействие — будь оно следствием лени или отстранения от дел не по своей воле — порождает чувство неуверенности в себе, депрессию, ипохондрическую озабоченность состоянием своего тела и разума. Занятый человек не имеет времени решать даже самые серьезные проблемы, а бездействующий — изводит себя, чтобы как-то убить время.

Творческие люди заняты интенсивным поиском «духовных отдушин», и если они уже приобрели вкус к серьезным умственным упражнениям, все другое в сравнении с этим представляется им не стоящим внимания. Мало кто из ученых увлекается чем-то еще, кроме науки, и я думаю, что именно ужасная боязнь скуки с такой же силой не дает им заняться «мирскими» делами, с какой страсть к науке влечет их к исследованиям.

Селье Г. От мечты к открытию: Как стать ученым: Пер. с англ.. М.: Прогресс, 1987. С.18–32.

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. К. Свирская

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 03.10.2022. Тираж 981 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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