

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

№ 11(908)/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. STOMA
E. N. KROTKOVA	A. N. CHUKANOV
N. N. KUDENCHUK	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	

От редакции

Гуманитарная культура врача 4

Клиническая медицина

Щастный А. Т., Осочук А. С., Марцинкевич А. Ф., Осочук С. С. Влияние почечной недостаточности на некоторые показатели иммунной системы мужчин и женщин перед операцией пересадки почки 5

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Титов Л. П., Горбунов В. А., Хархаль А. Н., Янович О. О., Левшина Н. Н., Блыга Е. Г., Судак С. Ю., Буханцова А. Н., Бонда Н. В., Ткач Л. М., Войтик С. Б., Ботина Т. Н. Мониторинг микрофлоры мочевыводящих путей пациентов и ее резистентность к антибиотикам: многоцентровое исследование 2012—2021 гг. 10

Синайко В. В., Поляков С. Л., Готто С. И., Мычко Д. Д., Ковалев И. А., Проценко К. О. Ресурсы и потенциал использования технологии ПЭТ в Республике Беларусь 20

Лекции и обзоры

Строгий В. В. Увеиты при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях в практике педиатра ... 25

Белоокая А. С., Аверин В. И., Болотник А. И. Осложнения в отдаленном послеоперационном периоде после первичной пластики атрезии пищевода 36

Обмен опытом

Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Мурашко Д. И., Колб А. В., Прохорова В. И., Готько О. В., Державец Л. А. Прогнозирование безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией плоскоклеточного рака легкого после хирургического лечения 44

Чиж А. Г., Гиземова О. А., Демешко П. Д., Минаило И. И., Поляков С. Л. Результаты комбинированной терапии метастатического поражения головного мозга с применением предоперационной радиохирургии 51

История медицины

Абаев Ю. К. Эйнштейн медицины 61

Сокровища медицинской мысли

Селье Г. Стресс жизни 70

Медицина Беларуси в лицах

Строцкий А. В., Юшко Е. И. Врач, ученый, педагог, организатор здравоохранения (к 100-летию академика Н. Е. Савченко) 78

Editorial note

Humanitarian culture of the doctor

Clinical medicine

Shchastnyj A. T., Osochuk A. S., Marcinkevich A. F., Osochuk S. S. Impact of renal insufficiency on some parameters of the immune system of men and women before kidney transplantation

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Titov L. P., Gorbunov V. A., Harhal' A. N., Yanovich O. O., Levshina N. N., Blyga E. G., Sudak S. Yu., Buhancova A. N., Bonda N. V., Tkach L. M., Vojtik S. B., Botina T. N. Monitoring of the urinary tract microflora of patients and its antibiotic resistance: multi-centre study 2012—2021

Sinaika V. V., Polyakov S. L., Hota S. I., Mychko D. D., Kovalev I. A., Pracenka K. A. Resources and potential for the use of pet technology in the Republic of Belarus

Lectures and reviews

Strogiy V. V. Uveitis in autoimmune inflammatory rheumatic diseases in pediatric practice

Belavokaya A. S., Averin V. I., Bolotnik A. I. Complications in the postoperative long-term after primary plasty of esophageal atresia

Exchange of experience

Tahanovich A. D., Kauhanka N. N., Murashka D. I., Kolb A. V., Prokhorova V. I., Got'ko O. V., Derzhavets L. A. Prediction of recurrence-free survival of patients with stage III lung squamous cell carcinoma after surgical treatment

Chyzh A. G., Gizemova O. A., Demeshko P. D., Minailo I. I., Polyakov S. L. Results of combined therapy with preoperative SRS for patients with brain metastasis

History of Medicine

Abayev Yu. K. Einstein of medicine

The Treasure of Medical Thoughts

Selye Hans The stress of life

The Medicine of Belarus in Persons

Strotski A. V., Yushko E. I. Physician, scientist, educator, health professional (to the 100th anniversary of the birth of academician N. E. Savchenko)

ГУМАНИТАРНАЯ КУЛЬТУРА ВРАЧА

Дорогие коллеги!

Нужна ли врачу гуманитарная культура? Практика свидетельствует, что конфликты с пациентами в большинстве случаев происходят не из-за недостатка медицинских знаний и профессиональных навыков, а вследствие неумения их применить, предварительно обсудив и осмыслив. В основе разногласий, как правило, обоюдный недостаток культуры. Приведем результаты опроса, направленного на выявление культурного уровня будущих врачей. Дон Кихот — персонаж из произведений Хемингуэя; Отелло — герой пьесы Шекспира «Гамлет»; пуританство — вера, которую исповедуют католики; лютеранство — поклонение дьяволу (Люциферу); марсельеза — испанский гимн, вальс, итальянское блюдо; трубадур — рабочий в литейном цехе; татаро-монгольское иго — рок-группа. Из 400 опрошенных лишь половина читает классическую художественную литературу. Знанием двух иностранных языков могут гордиться 4 % студентов. Приходится констатировать большой пробел в высшем и среднем образовании, если учесть, что в дореволюционной России выпускник гимназии не мог поступить в университет без знания двух древних (греческий, латинский) и одного или даже нескольких новых языков.

На протяжении многих веков медицина находится между миром природы и миром культуры, между телесным и духовным представлением о сущности человека. А. П. Чехов писал: «И анатомия, и изящная словесность имеют одинаково знатное происхождение, одни и те же цели... Борьбы за существование у них нет... Поэтому-то гении никогда не воевали и в Гете рядом с поэтом прекрасно уживался естественник». Врачей и писателей всегда объединял общий интерес к жизни людей, первый наблюдает за пациентом, второй — за человеком в окружающем его мире. История хранит более 100 имен врачей-писателей: Авиценна, Ф. Рабле, Дж. Свифт, Ф. Шиллер, В. И. Даль, А. Конан Дойл, У. С. Моэм, А. Кронин и др. Символ единения литературы и медицины — А. П. Чехов.

В XXI веке медицина претерпела огромные изменения. Больницы напоминают производственные модули с большим количеством медицинского персонала и оборудования. Врач теряет индивидуальное лицо и превращается в функциональную единицу производственного конвейера. Личность пациента подменяется многочисленными исследованиями и перестала интересовать врача. Медицинская профессия обезличивается, лишаясь присущего ей гуманистического пафоса. «Сегодняшние врачи, пожалуй, уже не принадлежат гуманитарному миру. С тех времен, когда медицина перестала быть только искусством врачевания, а стала еще и наукой, сам ее объем увеличился в тысячи раз... Все реже мы встречаем среди врачей таких высококультурных людей, какими были медики XIX в. Никакого упрека: сегодня для получения профессии врача нужно от 10 до 15 лет серьезнейшего обучения» (Л. Е. Улицкая).

В ответ на жесткую критику системы здравоохранения в середине прошлого века возникла идея о введении гуманитарных дисциплин в медицинское образование. В 70—80-е гг. художественная литература входит в число обязательных курсов американских медицинских колледжей. Среди изучаемых авторов А. П. Чехов, Л. Н. Толстой, В. В. Вересаев, У. С. Моэм, Г. Флобер, Э. Хемингуэй, Ш. Бронте, Ф. Кафка, А. Швейцер, М. А. Булгаков, В. Франкл, И. Д. Ялом, О. В. Сакс. Издается журнал «Литература и медицина», созданы научные и общественные организации подобного рода. В Великобритании выходит журнал «Медицинские гуманитарные науки», публикуются статьи на эту тему в таких авторитетных изданиях, как «Ланцет» и «Академическая медицина», издаются антологии, посвященные медицинской тематике в художественных произведениях. В эти же годы в медицинских вузах СССР обязательными предметами являются история КПСС, политэкономия социализма, научный коммунизм и «школьный» курс философии.

Основная задача преподавателя литературы, работающего с будущими врачами, заключается в систематизации художественного материала по определенным темам занятий. Важно учесть, что писатель, когда дело касается внутреннего мира человека, опережает медика на основании знаний, полученных непосредственно из жизни, а не из медицинских учебников, тогда как студент-медик, вторгаясь в неизвестную для него область литературной деятельности, может оказаться в положении дилетанта, склонного к отождествлению художественного текста с картиной заболевания, что не входит в задачу автора. Объектом исследования должны быть, прежде всего, этические проблемы медицины.

Художественная литература необходима врачу для лучшего понимания душевного мира заболевшего человека, развития эмпатии, коммуникативных навыков и обогащения языковой культуры. Без чтения литературы человек замурован в самом себе, становится евнухом духа, влачит жалкое существование троглодита. К сожалению, интерес к этой проблеме невелик и в последние годы утрачивается в связи с уходом старшего поколения.

С уважением,
профессор

Ю. К. Абаев



А. Т. ЩАСТНЫЙ, А. С. ОСОЧУК, А. Ф. МАРЦИНКЕВИЧ, С. С. ОСОЧУК

ВЛИЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Цель исследования. Исследовать влияние почечной недостаточности на клеточный состав крови.

Материал и методы. Методом проточной цитометрии обследованы 30 человек контрольной группы (здоровые доноры) и 28 человек исследуемой группы (пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН): мужчины в возрасте 36—60 лет, женщины в возрасте 36—55 лет). Обработка и статистический анализ данных выполнены при помощи пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Результаты. Выявлено: статистически значимо более высокое процентное содержание дендритных клеток миелоидного ряда (DC1) у пациентов мужского пола с ХПН по сравнению с женщинами той же группы; сниженное количество дендритных клеток лимфоидного ряда (DC2) и NK-клеток, а также рост общего пула T-лимфоцитов (CD3) у пациентов с ХПН по сравнению с лицами контрольной группы; устранение обратной корреляционной взаимосвязи между NK-клетками и дендритными клетками, характерной для лиц контрольной группы, и приобретение обратной корреляционной зависимости между количеством NK-клеток и T-хелперами.

Заключение. ХПН приводит к разделению мужчин и женщин по показателю процентного содержания DC1, что может быть одной из причин лучших результатов трансплантации почки у женщин. ХПН снижает количество NK-клеток и изменяет корреляционные взаимодействия в популяции иммунных клеток пациентов по сравнению со здоровыми лицами, заменяя обратную корреляционную зависимость NK-клеток с соотношением дендритных клеток на аналогичную с T-хелперами.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, дендритные клетки, NK-клетки.

Objective. To investigate the effect of renal failure on the cellular blood composition.

Materials and methods. 30 people of the control group (healthy donors) and 28 people of the study group (patients with chronic renal failure (CRF): men at 36-60 years old, women at 36-55 years old) were examined by flow cytometry. Data processing and statistical analysis was performed using the R version 4.0.5 (2021-03-31) application package.

Results. Revealed: a statistically significant higher percentage of myeloid dendritic cells (DC1) in male patients with CRF compared with women of the same group; a reduced number of lymphoid dendritic cells (DC2) and NK cells, as well as an increase in the total pool of T-lymphocytes (CD3) in patients with CRF compared with persons in the control group; elimination of the inverse correlation relationship between NK cells and dendritic cells, which is specific for individuals in the control group, and the acquisition of an inverse correlation relationship between the number of NK cells and T-helpers.

Conclusion. CRF leads to segregation of males and females in terms of DC1 percentage, which may be one of the reasons for the better results of kidney transplantation in women.

CRF reduces the number of NK cells and changes the correlation interaction in the population of immune cells of patients compared with healthy individuals, replacing the inverse correlation dependence of NK cells with the ratio of dendritic cells to a similar one with T-helpers.

Key words: chronic renal failure, dendritic cells, NK-cells.

HEALTHCARE. 2022; 11: 5—9.

IMPACT OF RENAL INSUFFICIENCY ON SOME PARAMETERS OF THE IMMUNE SYSTEM OF MEN AND WOMEN BEFORE KIDNEY TRANSPLANTATION

A. T. Shchastnyj, A. S. Osochuk, A. F. Marcinkevich, S. S. Osochuk

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) значительно чаще, чем у других людей в общей популяции, развиваются приводящие к госпитализации инфекционные процессы [1]. В случае развития пневмоний у таких лиц очень высокий процент летальных исходов [2]. По итогам пандемии COVID-19 стало известно, что лица, находящиеся на гемодиализе,

имеют непропорционально высокий риск заболевания COVID-19, а лица с пересаженной почкой — высокий риск неблагоприятных исходов при заболевании этой вирусной инфекцией [3]. Более высокий риск инфекционных процессов связывают с уремией, которая приводит к дисфункции T- и B-лимфоцитов, нарушению фагоцитоза макрофагами и презентации антигена

[4]. Вместе с тем в настоящее время отсутствует единая точка зрения на изменения иммунной системы при ХПН. Ряд исследований показал снижение количества Т- и В-лимфоцитов [5, 6], однако эти результаты оспариваются [7] и уточняются [8]. Кроме того, оценка связи почечной недостаточности с половой принадлежностью выявила, что женщины заболевают в 2 раза чаще, чем мужчины, а после 60 лет заболеваемость встречается чаще уже в 3 раза, чем в группе 40-летних [9]. При этом отторжение донорской почки при ее трансплантации выше у мужчин [10]. Вместе с тем, несмотря на очевидность гендерных отличий, особенности влияния почечной недостаточности на показатели иммунной системы также не изучены в полной мере.

В связи с вышеизложенным целью работы стало исследование влияния почечной недостаточности на клеточный состав крови, в том числе в зависимости от половой принадлежности.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина, 2020—2022 годы», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», по заданию 3.37 № госрегистрации 20220305.

Для достижения поставленной цели были сформированы группы обследуемых пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на заместительной почечной терапии (26 — гемодиализ; 2 — перитонеальный диализ). Пациенты с хроническим гломерулонефритом с исходом в нефросклероз составили 3/4, 1/4 — пациенты с сахарным диабетом с исходом в диабетическую нефропатию, поликистозом, артериальной гипертензией с поражением почек. Анализ полученных результатов не выявил влияния этиологии заболевания на исследуемые показатели иммунной системы. В группу обследуемых пациентов включены 13 женщин второго периода зрелого возраста (36—55 лет) и 15 мужчин второго периода зрелого возраста (36—60 лет) [11]. В контрольную группу включены по 15 здоровых мужчин и женщин того же возраста. Материал для исследований забирали в Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии. Кровь у лиц группы сравнения отбирали в утренние часы натощак в вакуумные пробирки с ЭДТА и в течение не более 4 ч исследовали на проточном цитометре. Кровь

у пациентов отбирали перед операционным вмешательством по поводу трансплантации почки. Забор крови у здоровых лиц проводили в утренние часы натощак.

Субпопуляции лимфоцитов и дендритные клетки определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSLyric (Becton Dickinson and Company, США), оснащенный тремя лазерами: 488, 633 и 405 нм. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v.5.1).

Настройку проточного цитометра выполняли с использованием калибровочных систем FC Beads 5-color kit и FC Beads 7-color kit (Becton Dickinson and Company).

Мониторинг стабильности работы прибора осуществляли с помощью калибровочных систем Cytometer Setup and Tracking,

Для оценки субпопуляций лимфоцитов и определения дендритных клеток использовали моноклональные антитела: CD3 (FITC, Ex Bio), CD11c (PE, Beckman Coulter), CD56 (PerCP, Ex Bio), CD123 (PE Cy-7, Ex Bio), CD8 (APC, Beckman Coulter), CD4 (APC Cy-7, Ex Bio), CD19 (APC Cy-7, Ex Bio), CD14 (Pacific Blue, Beckman Coulter), HLA-DR (Krome Ornge, Beckman Coulter), CD45 (BV605, Biolegend).

В исследовании использовали клетки периферической крови. Моноклональные антитела добавляли в соответствии с инструкциями фирм-производителей. Инкубацию проводили в фосфатно-солевом буфере с 1 % ЭТС в темноте при +4 °С в течение 25 мин. После инкубации проводили лизис эритроцитов лизирующим раствором с NH₄Cl с последующей отмывкой фосфатно-солевым буфером (ФСБ). Для загрузки образца к клеточному осадку добавляли 250 мкл ФСБ.

Для анализа загружали не менее 50 событий в регион плазмоцитоидных дендритных клеток.

Обработка и статистический анализ данных выполнены при помощи пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Распределение исследуемых признаков оценивали согласно критерию Шапиро — Уилка, при условии гауссовского распределения для сравнения использовали методы параметрической статистики, в обратном случае — непараметрические методы. Парное сравнение осуществляли на основании критерия Стьюдента или критерия Манна — Уитни. Множественное сравнение выполняли при помощи ANOVA (в случае

гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или Н-критерия Краскела — Уоллиса. Post hoc анализировали согласно критерию Тьюки или Н-критерию Краскела — Уоллиса в модификации Дана с поправкой на множественные сравнения по методу Бенджамини — Йекутиели.

Анализ повторных измерений проводили при помощи линейных моделей со смешанными эффектами [12], где фиксированным фактором считали период операции и пол пациента, а случайным — идентификатор пациента. Оценку значимости отличий между уровнями фактора (период и пол) осуществляли путем построения контрастов линейной модели [13]. При корреляционном анализе использовали метода Спирмена.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что здоровые лица не имели статистически значимых гендерных различий по исследуемым показателям. Однако в группе пациентов с почечной недостаточностью выявлены статистически значимые различия между мужчинами и женщинами по проценту DC1 ($p=0,02$).

Количество DC1 у мужчин было больше, чем у женщин, на 59,4 %. Такие отличия могут быть одним из компонентов, реализующих указанную ранее более высокую приживаемость трансплантата у женщин по сравнению с мужчинами. По остальным исследованным показателям гендерные отличия не выявлены. Применение статистического анализа ANOVA с поправкой на множественные исследования показало, что ХПН изменяет содержание DC1 у мужчин и женщин по сравнению со здоровыми людьми с ошибкой в 5,7 % ($p=0,0576$). Полученный результат свидетельствует о необходимости продолжения исследований по влиянию ХПН на содержание DC1 у мужчин и женщин, которые могут выявить статистически значимые отличия при существенном увеличении объема выборки.

Оценка содержания лимфоидных дендритных клеток (DC2) показала, что у пациентов с почечной недостаточностью их количество было статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у здоровых лиц, что явилось причиной статистически значимого снижения отношения DC2/DC1 ($p<0,001$).

Известно, что классическая функция дендритных клеток миелоидного ряда заключается

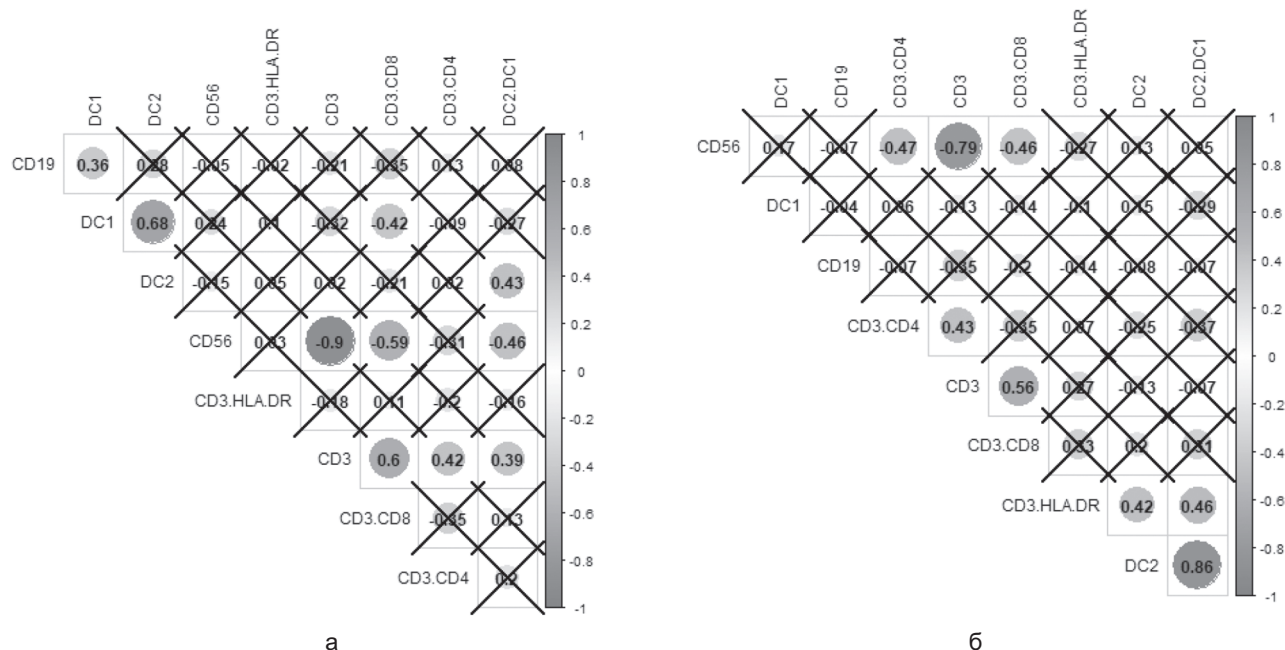
в улавливании, процессинге и презентации антигена наивной CD4+ Т-клетке, что приводит к опосредованному Т-клетками распознаванию антигена и активации Т-клетки [14]. Для DC2 также характерна способность активации Т-клеток, но с менее выраженной активностью, чем у DC1 и требующей дополнительной стимуляции для роста их активности [15]. При этом преобладающей функцией DC2 является секреторная (продукция интерферонов) [16, 17].

Таким образом, исходя из функциональной активности основных типов дендритных клеток, можно заключить, что почечная недостаточность у женщин уменьшает количество DC1 по сравнению с мужчинами, что может быть одной из особенностей, способствующих меньшему отторжению донорского органа после его пересадки. Снижение количества DC2-клеток у лиц обоего пола может быть связано с указанной ранее высокой заболеваемостью пациентов с почечной недостаточностью инфекционными процессами.

Оценка содержания клеток лимфоцитарного ряда показала, что наши результаты не согласуются с данными, полученными в 2016 г. [7], показавшими, что уремия приводит к увеличению процента NK-клеток и снижению процента В-клеток. У обследованных пациентов отмечено статистически значимое уменьшение количества NK-клеток и отсутствие статистически значимых изменений CD19 (преВ- и В-лимфоцитов). Несовпадение результатов может быть обусловлено разницей в возрасте людей, обследованных F. F. Xiang и соавт. [7]

Авторами статьи были обследованы 472 пациента без разделения по возрасту. Помимо указанного, было выявлено статистически значимое ($p<0,001$) увеличение содержания общих Т-лимфоцитов (CD3).

Известно, что NK-клетки реализуют функцию натурального киллера через формирование иммунологического синапса с клеткой-мишенью [18] или посредством образования экзосом [19]. Вероятно, выявленное снижение процентного содержания NK-клеток обусловлено повышенным разрушением клеток, поврежденных почечной недостаточностью, и свидетельствует о существенно сниженной почечной фильтрации [7]. Помимо функций натурального киллера, NK-клетки обладают также иммунорегуляторной активностью. В частности, они способны модулировать работу дендритных клеток, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов посредством



Корреляционные матрицы обследованных: а — здоровые лица; б — пациенты

выделения цитокинов либо прямым клеточным контактом [20]. Наличие такой активности подтверждается результатами корреляционного анализа пациентов группы сравнения (рисунок). У лиц группы сравнения клетки CD56 (NK) имели статистически значимую обратную корреляционную зависимость с отношением дендритных клеток (DC2/DC1; $r = -0,46$), Т-киллерами (CD3+CD8+; $r = -0,59$) и общими Т-лимфоцитами (CD3; $r = -0,9$).

Почечная недостаточность устраняла взаимосвязь с дендритными клетками и обнаруживала новую обратную корреляционную зависимость с Т-хелперами (CD3+CD4+; $r = -0,47$). Известно, что одной из главных функций Т-лимфоцитов является распознавание антигенов совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости [21]. Учитывая сохраняющуюся высокую обратную корреляционную связь между НК-клетками и Т-лимфоцитами (CD3; $r = -0,9$ у здоровых лиц и $r = -0,79$ у пациентов), можно предположить, что рост содержания CD3-клеток стимулируется снижением количества НК-клеток, поврежденных почечной недостаточностью.

Выводы

1. Почечная недостаточность приводит к появлению гендерных различий в содержании DC1-клеток, заключающихся в статистически значимо более низком их содержании у женщин по сравнению с мужчинами.

2. Почечная недостаточность снижает количество НК-клеток и изменяет корреляционные взаимосвязи в популяции иммунных клеток пациентов по сравнению со здоровыми лицами, заменяя обратную корреляционную зависимость НК-клеток с соотношением дендритных клеток на аналогичную с Т-хелперами.

Контактная информация:

Осочук Александр Сергеевич — аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК. Витебский государственный медицинский университет. Ул. Фрунзе 27, 210009, г. Витебск. Сл. тел. +375 29 595-04-03.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Т. Щ.
Сбор и обработка материала: А. С. О.
Статистическая обработка данных: А. Ф. М.
Написание текста: А. С. О.
Редактирование: С. С. О.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Foley R. N. *Infections in patients with chronic kidney disease. Infect. Dis. Clin. North Am.* 2007; 21(3): 659—72.
2. Сокуренок С. И., Федосеев А. Н., Борисова Т. В. Иммунологические нарушения у пациентов с хронической болезнью почек. Перспективы иммунозаместительной терапии. *Клиническая практика.* 2014; 3(10): 83—8.
3. Bruchfeld A. *The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. Nat. Rev. Nephrol.* 2021; 17(2): 81—2.
4. Ryan S. V., Calligaro K. D., Dougherty M. J. *Management of hemodialysis access infections. Semin. Vasc. Surg.* 2004; 17(1): 40—4.
5. Meijers R. W., Betjes M. G., Baan C. C., Litjens N. H. *T-cell ageing in end-stage renal disease patients: Assessment and clinical relevance. World J. Nephrol.* 2014; 3(4): 268—76.

6. Kim K. W., Chung B. H., Jeon E. J. et al. B cell-associated immune profiles in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Exp. Mol. Med.* 2012; 44(8): 465—72.
7. Xiang F. F., Zhu J. M., Cao X. S. et al. Lymphocyte depletion and subset alteration correlate to renal function in chronic kidney disease patients. *Ren. Fail.* 2016; 38(1): 7—14.
8. Espi M., Koppe L., Fouque L., Thauinat O. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. *Toxins.* 2020; 12(1): 2—16.
9. Нагайцева С. С. Распространенность, факторы риска и возможности раннего выявления хронической болезни почек у жителей Центральной России на примере Коломенского района Московской области: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.29: защищена 14.02.2015: утв. 10.07.2015. Москва; 2015: 93—113.
10. Горайнов В. А., Каабак М. М., Бабенко Н. Н. и др. Влияние гендерного фактора на результаты пересадки родственных почек. *Хирургия.* 2016; 6: 62—7.
11. Бунак В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов. *Советская педагогика.* 1965; 11: 105—19.
12. Bates D., Machler M., Bolker B., Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Softw.* 2015; 67(1): 1—48.
13. Searle S. R., Speed F. M., Milliken G. A. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *Am. Stat.* 1980; 34(4): 216—21.
14. Chistiakov D. A., Sobenin I. A., Orekhov A. N., Bobryshev Y. V. Myeloid dendritic cells: Development, functions, and role in atherosclerotic inflammation. *Immunobiology.* 2015; 220(6): 833—44.
15. O'Doherty U., Peng M., Gezelter S. et al. Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature. *Immunology.* 1994; 82(3): 487—93.
16. Siegal F. P., Shodell M., Fitzgerald-Bocarsly P. A. et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science.* 1999; 284(5421): 1835—7.
17. Cella M., Jarrossay D., Facchetti F. et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat. Med.* 1999; 5(8): 919—23.
18. Тыщук Е. В., Михайлова В. А., Сельков С. А., Соколов Д. И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции. *Медицинская иммунология.* 2021; 23(6): 1207—28.
19. Mace E. M., Dongre P., Hsu H. T. et al. Cell biological steps and checkpoints in accessing NK cell cytotoxicity. *Immunol. Cell Biol.* 2014; 92(3): 245—55.
20. Abel A. M., Yang C., Thakar M. S., Malarkannan S. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1869.
21. Черешнев В. А., Черешнева М. В. Иммунологические механизмы локального воспаления. *Медицинская иммунология.* 2011; 13(6): 557—68.
4. Ryan S. V., Calligaro K. D., Dougherty M. J. Management of hemodialysis access infections. *Semin. Vasc. Surg.* 2004; 17(1): 40—4.
5. Meijers R. W., Betjes M. G., Baan C. C., Litjens N. H. T-cell ageing in end-stage renal disease patients: Assessment and clinical relevance. *World J. Nephrol.* 2014; 3(4): 268—76.
6. Kim K. W., Chung B. H., Jeon E. J. et al. B cell-associated immune profiles in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Exp. Mol. Med.* 2012; 44(8): 465—72.
7. Xiang F. F., Zhu J. M., Cao X. S. et al. Lymphocyte depletion and subset alteration correlate to renal function in chronic kidney disease patients. *Ren. Fail.* 2016; 38(1): 7—14.
8. Espi M., Koppe L., Fouque L., Thauinat O. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. *Toxins.* 2020; 12(1): 2—16.
9. Nagajceva S. S. Prevalence, risk factors and opportunities for early detection of chronic kidney disease in residents of Central Russia on the example of the Kolomensky district of the Moscow region: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.29: zashhishhena 14.02.2015: utv. 10.07.2015. Moscow; 2015: 93—113. [(in Russian)]
10. Gorajnov V. A., Kaabak M. M., Babenko N. N. i dr. Influence of the gender factor on the results of transplantation of relative kidneys. *Hirurgija.* 2016; 6: 62—7. [(in Russian)]
11. Bunak V. V. Allocation of stages of ontogenesis and chronological boundaries of age periods. *Sovetskaja pedagogika.* 1965; 11: 105—19. [(in Russian)]
12. Bates D., Machler M., Bolker B., Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Softw.* 2015; 67(1): 1—48.
13. Searle S. R., Speed F. M., Milliken G. A. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *Am. Stat.* 1980; 34(4): 216—21.
14. Chistiakov D. A., Sobenin I. A., Orekhov A. N., Bobryshev Y. V. Myeloid dendritic cells: Development, functions, and role in atherosclerotic inflammation. *Immunobiology.* 2015; 220(6): 833—44.
15. O'Doherty U., Peng M., Gezelter S. et al. Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature. *Immunology.* 1994; 82(3): 487—93.
16. Siegal F. P., Shodell M., Fitzgerald-Bocarsly P. A. et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science.* 1999; 284(5421): 1835—7.
17. Cella M., Jarrossay D., Facchetti F. et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat. Med.* 1999; 5(8): 919—23.
18. Tyshhuk E. V., Mihajlova V. A., Sel'kov S. A., Sokolov D. I. Natural killers: origin, phenotype, functions. *Medicinskaja immunologija.* 2021; 23(6): 1207—28. [(in Russian)]
19. Mace E. M., Dongre P., Hsu H. T. et al. Cell biological steps and checkpoints in accessing NK cell cytotoxicity. *Immunol. Cell Biol.* 2014; 92(3): 245—55.
20. Abel A. M., Yang C., Thakar M. S., Malarkannan S. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1869.
21. Chereshevnev V. A., Cheresheva M. V. Immunological mechanisms of local inflammation. *Medicinskaja immunologija.* 2011; 13(6): 557—68. [(in Russian)]

REFERENCES

Поступила 15.06.2022.
Принята к печати 30.06.2022.



¹Л. П. ТИТОВ, ¹В. А. ГОРБУНОВ, ¹А. Н. ХАРХАЛЬ, ¹О. О. ЯНОВИЧ, ²Н. Н. ЛЕВШИНА, ³Е. Г. БЛЫГА,
⁴С. Ю. СУДАК, ⁵А. Н. БУХАНЦОВА, ⁶Н. В. БОНДА, ⁷Л. М. ТКАЧ, ⁸С. Б. ВОЙТИК, ⁹Т. Н. БОТИНА

МОНИТОРИНГ МИКРОФЛОРЫ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПАЦИЕНТОВ И ЕЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 2012—2021 гг.

¹РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь,

²Минский городской центр гигиены и эпидемиологии, Минск, Беларусь,

³Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь,

⁴Брестский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Брест, Беларусь,

⁵Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Витебск, Беларусь,

⁶Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Гомель, Беларусь,

⁷Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Гродно, Беларусь,

⁸Минский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь,

⁹Могилевский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Могилев, Беларусь

Цель исследования. Совершенствование микробиологической диагностики инфекций мочевыводящих путей (ИМП), сбор и анализ данных о спектре микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам в 2012—2020 гг.

Материал и методы. Материалом для исследования являлась моча пациентов с ИМП, чистые культуры грамотрицательных и грамположительных бактерий, выделенных бактериологическим методом, результаты тестирования чувствительности культур к антибиотикам методом диффузии в агар.

Результаты. 9-летний мониторинг видового состава бактерий, ассоциированных с ИМП, установил высокую частоту выделения *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* В период с 2012 по 2020 г. количество вносимой в электронную базу информации исследованных штаммов разных видов бактерий выросло от 2 до 6 раз. Мониторинг резистентности к антибиотикам бактерий за этот период показал, что устойчивость исследованных бактерий к применяемым противомикробным препаратам (цефалоспорином 3-го поколения, карбапенемам) является высокой и в динамике характеризуется медленными изменениями (повышение/снижение) в отношении ряда антибиотиков или остается относительно стабильной. Наименьшей резистентностью характеризуются штаммы кишечной палочки, а наибольшей — штаммы клебсиеллы, псевдомонады и ацинетобактера. Для стафилококков характерен высокий процент метициллин резистентных штаммов.

Заключение. В моче пациентов с ИМП с высокой частотой определяются грамотрицательные (кишечная палочка, клебсиеллы, псевдомонады, ацинетобактер) и грамположительные бактерии (энтерококки, стрептококки, стафилококки). Возбудители ИМП отличаются высоким уровнем резистентности к цефалоспорином 3-го поколения, карбапенемам и другим антибиотикам. Многолетний мониторинг резистентности бактерий к антибиотикам свидетельствует о постепенном снижении доли резистентных штаммов, а также позволяет повысить эффективность лабораторной диагностики уроинфекций, оценить состояние резистентности возбудителей и адекватность применяемой антибактериальной терапии.

Ключевые слова: уропатогены, резистентность, мониторинг, процентная доля, географический градиент.

Objective. Development of the microbiological diagnosis of urinary tract infections (UTIs), collection and analysis of data on the spectrum of urine microflora and monitoring of its antibiotic sensitivity in 2012—2020.

Material and methods. The material for the study was the urine of patients with UTI, pure cultures of gram-negative and gram-positive bacteria isolated by the bacteriological method, the results of testing the antibiotic sensitivity of cultures by agar method diffusion.

Results. 9-year monitoring of the species composition of bacteria associated with UTI has established a high frequency of isolation of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* In the period from 2012 to 2020 the amount of information entered into the computer database about the studied strains of different types of bacteria increased from 2 to 6 times. Monitoring of antibiotic resistance of bacteria for this period showed that the used antimicrobial drugs (cephalosporins of the 3rd generation, carbapenems) resistance of the studied bacteria is high and is characterized by slow changes in dynamics (increase/decrease) in relation to a number of antibiotics or remains relatively stable. The strains of *E. coli* are characterized by the least resistance, and *Klebsiella*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* are the most resistant. *Staphylococci* are characterized by a high percentage of methicillin-resistant strains.

Conclusion. Gram-negative (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*) and gram-positive bacteria (*Enterococci*, *Streptococci*, *Staphylococci*) are detected in the urine of patients with UTI with a high frequency. UTI pathogens are characterized by a high level of the 3rd generation cephalosporin, carbapenems and other antibiotics resistance. Long-term monitoring of bacterial antibiotic resistance indicates about gradual reduction ratio of resistant strains and makes it possible to increase the effectiveness of laboratory diagnostics of uroinfections, to assess the level of resistance of pathogens and the adequacy of the applied antibacterial therapy.

Key words: uropathogens, resistance, monitoring, percentage, geographical gradient.

HEALTHCARE. 2022; 11: 10—19.

MONITORING OF THE URINARY TRACT MICROFLORA OF PATIENTS AND ITS ANTIBIOTIC RESISTANCE: MULTI-CENTRE STUDY 2012—2021

¹L. P. Titov, ¹V. A. Gorbunov, ¹A. N. Harhal', ¹O. O. Yanovich, ²N. N. Levshina, ³E. G. Blyga, ⁴S. Yu. Sudak, ⁵A. N. Buhancova, ⁶N. V. Bonda, ⁷L. M. Tkach, ⁸S. B. Vojtik, ⁹T. N. Botina

Условно-патогенные бактерии, резистентные к антибиотикам и относящиеся к распространенным в мире инвазивным геновариантам, представляют серьезную угрозу для здоровья населения, оказывают негативное влияние на демографическую структуру населения. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются наиболее распространенными среди заболеваний бактериальной этиологии и по частоте уступают только инфекциям дыхательных путей. По локализации они подразделяются на инфекции верхних (пиелонефриты) и нижних (циститы, уретриты и простатиты) отделов мочевыводящих путей, по характеру течения — на неосложненные и осложненные. Иногда ИМП протекают с выраженной клинической симптоматикой и сопровождаются бактериемией или уросепсисом [1]. Как правило, они чаще наблюдаются у женщин по сравнению с мужчинами. Нарушения уродинамики у пациентов создают условия для развития воспалительных процессов мочевыводящих путей и репродуктивной системы у мужчин и женщин. Своевременное проведение бактериологического исследования мочи позволяет выявить доминирующие и этиологически значимые бактерии, определить их концентрацию (титр) и чувствительность к антибиотикам [2]. Этиология неосложненных ИМП представлена в 70—95 % случаев *E. coli* и реже *S. saprophyticus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterococcus spp.* и др. Многоцентровым исследованием этиологии заболеваний мочеполовых путей амбулаторных пациентов Российской Федерации установлено, что *E. coli* является доминирующим возбудителем. Ее частота колебалась от 72,4 до 90,6 % [3]. В исследовании ИМП у пациентов с диабетом, выполненном Н.К. Woldariam и соавт., установлено, что кишечная палочка обнаруживалась в моче пациентов в 35,1 % случа-

ев, энтерококк — в 18,9 %, золотистый стафилококк — в 10,8 %, *K. pneumoniae* — в 5,4 % [4]. У пациентов с онкологическими заболеваниями из госпиталя Генуи (Италия) кишечная палочка выявлялась в моче в 65 % проб, *K. pneumoniae* — в 18 %, *Enterobacter* — в 12 %. *P. aeruginosa* выделяли в 71 % случаев, *E. faecalis* — в 80 %, *E. faecium* — в 15 % [5]. В исследовании из Бангладеш у пациентов с ИМП *E. coli* обнаруживалась в 69 %, *S. aureus* — в 18 %, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* — в 8 и 5 % соответственно [6]. При ИМП в моче у женщин из Румынии доля *E. coli* достигала 58,37 % [7]. Второй по частоте обнаружения была *K. pneumoniae* (16,93 %). Из грамположительных бактерий энтерококки выделялись в 13,35 % случаев. Возбудители заболеваний мочеполовой системы характеризуются высокой резистентностью к карбапенемам, цефалоспорином 3-го поколения, ванкомицину и ряду других препаратов [1,6]. Несмотря на высокую актуальность проблемы резистентности для здравоохранения и осведомленность микробиологов и врачей-урологов о причинах и механизмах формирования резистентности к антибиотикам, на практике все еще нарушаются принципы рациональной антибиотикотерапии. Избыточно назначаются антибиотики до определения чувствительности, данные микробиологического исследования не всегда востребованы лечащими врачами. Известно, что рациональная антибиотикотерапия ИМП основывается на результатах тестирования чувствительности штаммов этиологически значимых бактерий от пациентов к видоспецифичным антибиотикам и их использовании для назначения наиболее эффективных препаратов, а также на результатах мониторинга видового состава микрофлоры и трендах резистентности изолятов бактерий в конкретном урологическом

отделении [8]. В свою очередь, это позволяет своевременно выявлять фенотипы и генотипы эпидемически значимых высокорезистентных вариантов бактерий, способных сохраняться во внешней среде учреждения и передаваться внутри стационара.

Целью настоящего исследования явилось совершенствование лабораторной диагностики заболеваний мочевыводящих путей, сбор и анализ данных о составе микрофлоры, выделенной из мочи пациентов в лечебных учреждениях страны, и ее устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) в 2012—2020 гг.

Материал и методы

Материалом для исследования явилась моча пациентов с ИМП, собранная в утреннее время. Бактериологическое исследование проб мочи осуществлялось классическим бактериологическим методом с выделением чистых культур микробов, видовой идентификацией и определением фенотипической чувствительности к антибиотикам методом бумажных дисков и с помощью полуавтоматических анализаторов в бактериологических лабораториях страны [2]. С целью организации мониторинга резистентности бактерий к антибиотикам приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 292 в практику здравоохранения внедрена программа WHONET, разработанная специалистами ВОЗ для сбора и анализа результатов тестирования чувствительности бактерий к антибиотикам, что явилось основой создания национальной системы эпиднадзора за УПП в Республике Беларусь [9, 10]. Данная компьютерная программа позволяет накапливать и анализировать информацию о видовом составе бактерий и резистентности к антибиотикам в режиме реального времени, строить соответствующие задачам поиска таблицы и графики, способствующие более глубокому пониманию имеющихся изменений. Антибиотикограммы штаммов бактерий от пациентов на бумажном носителе или в электронной форме передаются в отделения лечебных учреждений, а сводная информация за год в электронной форме пересылается в референс-центр (РЦ). Благодаря этому в республике создана эффективная сеть лабораторий эпиднадзора за УПП на республиканском, областном и районном уровнях. Начиная с 2012 г., она существенно выросла и в настоящее время

включает 114 лабораторий с охватом 90 % лечебных учреждений, которые обслуживают более 98 % населения страны. В своей деятельности баклаборатории практического здравоохранения руководствуются национальными и международными нормативными документами по бактериологической диагностике, выделению и идентификации бактерий, методам определения чувствительности [2, 9]. Для интерпретации полученных данных используются рекомендации комиссии европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (EUCAST) [11]. Представляемая в РЦ информация (базы данных медучреждений) проходила этапы проверки качества переданных данных, затем формировалась страновая (республиканская) база данных. В окончательной оценке мониторинга резистентности популяции клинически значимых бактерий медучреждений страны использовали рекомендованный ВОЗ показатель — процентную долю (%) резистентных штаммов к определенному антибиотику. Европейское бюро ВОЗ ежегодно публикует результаты эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе в виде отчета [12]. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA 5.0.

Результаты и обсуждение

Динамика выделения грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов из мочи пациентов с заболеваниями мочевыводящих путей.

Как видно из табл. 1 и рис. 1, в период с 2012 по 2020 г. количество выделяемых лабораториями штаммов грамотрицательных (Гр-) и грамположительных (Гр+) микроорганизмов и представление их в компьютерной базе данных РЦ прогрессивно возрастало. Так, количество штаммов рода *Acinetobacter* увеличилось с 224 в 2012 г. до 794 в 2020 г., то есть в 3,5 раза. Штаммы кишечной палочки выделялись с наибольшей частотой: в 2012 г. было выделено 2958 изолятов, в 2020 г. — 13 758 (прирост в 4,7 раза). Штаммов *Klebsiella spp.* в 2012 г. было выделено 740, в 2020 — 4716 (прирост в 6,4 раза). Изолятов *Pseudomonas spp.* в 2012 г. было выделено 589, в 2020 г. — 1656 (прирост в 2,8 раза). Представителей рода *Enterococcus spp.* в 2012 г. было выделено

442 штамма, в 2020 г. — 844 (прирост в 1,9 раза). Количество штаммов бактерий рода *Citrobacter spp.* в 2012 г. составило 133, в 2020 г. — 355, что в 2,7 раза больше. Бактерий рода *Proteus* было изолировано в 2012 г. 368 штаммов, в 2020 г. — 2058, что больше в 5,6 раза.

Среди представителей родов грамположительных бактерий с более высокой частотой из мочи пациентов выделяли штаммы энтерококков. Начиная с 2012 г. по 2020 г. их количество возросло с 1624 до 5945, или в 3,7 раза. Количество изолятов стафилококков увеличилось с 1757 до 4084 штаммов, то есть в 2,3 раза. В свою очередь, количество штаммов рода *Streptococcus* за этот период увеличилось в 2,8 раза — с 347 до 989.

Таким образом, в результате проведенного многолетнего мониторинга характера микрофлоры пациентов с заболеваниями мочевыводящих путей установлено, что среди грамотрицательных бактерий доминирующими бактериями, выделяемыми из мочи пациентов, являлись эшерихии, клебсиеллы, протей; среди грамположительных — энтерококки и стафилококки. При этом количество ежегодно выделяемых штаммов бактерий всех видов от пациентов увеличилось в разы.

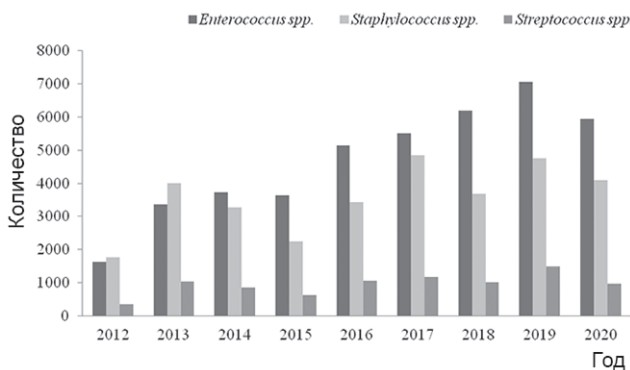


Рис. 1. Динамика представления РЦ данных о количестве штаммов грамположительных бактерий, выделенных от пациентов с заболеваниями мочевыводящих путей в период 2012—2020 гг.

Резистентность к антибиотикам грамотрицательной микрофлоры, выделенной из мочи пациентов с ИМП

Escherichia coli. Кишечная палочка — наиболее значимый возбудитель инфекций мочеполовой системы. Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о высокой процентной доле резистентных к ампициллину штаммов в 2012 г. (73 %), которая постепенно снижалась (до 51—52 %) в 2018—2019 гг., а затем вновь повышалась (до 62 %) в 2020 г. Процентная доля резистентных к амикацину кишечных палочек из мочи пациентов на протяжении всего периода наблюдения находилась в относительно узком диапазоне — 6—8 %. Резистентность к гентамицину в 2012—2013 гг. находилась на уровне 21—22 % с последующим постепенным снижением до 12 % к 2019—2020 гг. Данные о характере резистентности к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим и цефтриаксон) демонстрируют некоторые различия. Так, процентная доля штаммов, устойчивых к цефотаксиму, в 2012 г. составляла 22 %, к 2014 г. она достигала 31 % с последующим сохранением на том же уровне до 2018 г. и снижением к 2020 г. до 28—30 %. Процентная доля кишечной палочки, резистентной к цефтриаксону, в 2012 г. также составляла 22 %, затем постепенно увеличивалась до 40 % в 2018 г. с последующим снижением в 2020 г. до 31 %. Динамика процентной доли бактерий, резистентных к фторхинолонам (левофлоксацину и ципрофлоксацину), практически совпадает и остается относительно стабильной в интервале 25—30 % на всем протяжении наблюдения.

Карбапенемы достаточно широко применяются в антибиотикотерапии инфекций мочеполовой системы в качестве препаратов резерва. Процентная доля штаммов кишечной палочки, устойчивых к имипенему, в начале наблюдения

Таблица 1

Динамика представления в РЦ данных о количестве штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных от пациентов с заболеваниями мочевыводящих путей, в период 2012—2020 гг.

Группа бактерий	Год наблюдения									Итого
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
<i>Acinetobacter</i>	224	344	395	437	499	649	698	709	794	4749
<i>Escherichia</i>	2958	6756	7201	5796	9213	11 972	13 460	18 831	13 758	89 945
<i>Klebsiella</i>	740	1631	1691	1729	2591	3545	4905	5634	4716	27 182
<i>Pseudomonas</i>	569	1141	1063	1087	1369	1610	2073	2032	1656	12 600
<i>Enterobacter</i>	442	981	725	475	757	823	572	909	844	6528
<i>Citrobacter</i>	133	393	358	266	485	526	499	444	355	3459
<i>Proteus</i>	368	801	788	657	1135	1496	1891	2700	2058	11 894

Таблица 2

Динамика процентной доли (%) резистентных к антибиотикам штаммов *E.coli*, выделенных из мочи пациентов с заболеваниями мочеполовой системы

Антибиотик	Год наблюдения								
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Ампициллин	73	65	61	62	65	59	51	52	62
Амикацин	7	5	6	5	5	5	7	7	8
Гентамицин	23	22	14	12	14	11	14	13	12
Левифлоксацин	33	28	27	32	29	28	26	27	27
Ципрофлоксацин	23	27	27	35	23	28	25	25	25
Цефотаксим	20	25	31	30	30	31	33	26	29
Цефтриаксон	22	24	23	26	26	30	39	37	31
Имипенем	13	6	4	1	3	3	4	5	5
Меропенем	17	4	1	6	7	10	5	4	4

находилась на уровне 13 % в 2012 г. с последующим снижением до 1—2 % в 2015 г. и стабилизацией на уровне 4—5 % к 2018—2020 гг. Динамика доли резистентных штаммов кишечной палочки к меропенему близка к таковой к имипенему. В 2012 г. доля резистентных *E. coli* составила 17 %, колебалась в последующие годы в пределах 6—10 % и снизилась к 2019—2020 г. до 4 %.

***Klebsiella pneumoniae*.** Резистентность штаммов *K. pneumoniae* к амикацину представлялась относительно невысокой и варьировала в достаточно узком диапазоне — 30—44 % (табл. 3). Доля резистентных штаммов к гентамицину в 2012 г. составляла 62 % с последующим снижением и колебаниями в пределах 44—48 % в 2019—2020 гг. Динамика процентной доли резистентных к левифлоксацину штаммов составляла в 2012 г. 41 %, затем прогрессивно повышалась, колеблясь в пределах 65—77 % в 2019—2020 гг. Процентная доля резистентных к ципрофлоксацину штаммов в 2012 г. была достаточно высокая — 72 %, затем имела тенденцию к снижению до уровня 61—64 % к 2019—2020 гг. Формирование резистентности клебсиелл к цефалоспорином 3-го поколения

(цефотаксиму и цефтриаксону) имеет некоторые различия. В 2012 г. процентная доля резистентных штаммов была достаточно высокой и находилась в пределах 62 % с незначительным, но постепенным ее снижением до 60 % для цефотаксима. Анализ резистентных форм бактерий к цефтриаксону свидетельствует о повышении их процентной доли с 56 в 2012 г. до 75 % в 2020 г.

Процентная доля резистентных клебсиелл к карбапенемам имеет стойкую тенденцию к увеличению в период наблюдения. Так, если в 2012—2014 гг. их доля для имипенема составляла 10—12 %, то в 2019—2020 гг. — 38—47 %, а для меропенема — 17—23 и 51—57 % соответственно.

***Acinetobacter baumannii*.** Данные микроорганизмы представляют существенную проблему в клинической микробиологии. Они характеризуются высокой резистентностью к основным группам антибиотиков, развитием тяжелых состояний и высоким процентом летальных исходов. Наблюдение за распространением резистентных форм бактерий в популяции возбудителя в период с 2012 по 2020 г. выявило прогрессивное нарастание их процентной доли

Таблица 3

Динамика процентной доли (%) резистентных к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из мочи пациентов с заболеваниями мочеполовой системы

Антибиотик	Год наблюдения								
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Амикацин	44	33	30	37	33	38	40	36	44
Гентамицин	62	56	48	46	47	46	47	44	48
Левифлоксацин	41	63	65	84	72	72	74	65	77
Ципрофлоксацин	72	60	60	71	64	63	64	61	66
Цефотаксим	62	57	62	72	63	59	62	59	60
Цефтриаксон	56	63	56	75	68	67	72	70	75
Имипенем	12	10	12	25	25	36	40	38	47
Меропенем	23	18	17	40	45	49	49	51	57

практически ко всем антибиотикам: амикацину — с 40 до 71 %, гентамицину — с 53 до 72 %, тобрамицину — с 37 до 64 %, левофлоксацину — с 62 до 89 %, ципрофлоксацину — с 61 до 72 %, имипенему — с 42 до 77 %, меропенему — с 62 до 77 % (табл. 4).

Pseudomonasa eruginosa. Синегнойная палочка также один из наиболее опасных возбудителей ИМП. *P. aeruginosa* характеризуется высоким уровнем резистентности и вызывает тяжелое течение урогенитальных заболеваний. Мониторинг за распространением резистентных форм данных бактерий позволил установить основные закономерности (табл. 5). Процентная доля резистентных к амикацину штаммов практически не изменялась с 2012 по 2020 г. и находилась на одном уровне — в пределах 39—44 %. К гентамицину имела тенденция к снижению — с 75 в 2012 г. до 58 % в 2020 г. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении фторхинолонов: к левофлоксацину она снижалась с 75 в 2012 г. до 60 % в 2020 г.; к ципрофлоксацину — с 71 % в 2012 г. до 65 % в 2020 г. Наиболее высокие значения процентной доли резистентных форм *P. aeruginosa* установлены к цефалоспорином: к цефотаксиму снижалась с 93 % в 2012 г. до 87 % в 2020 г.; к цефтриаксону повышалась с 83 % в 2012 г. до 87 % в 2020 г.

Резистентность штаммов *P. aeruginosa* к карбапенемам (имипенем и меропенем) незначительно отличалась в период наблюдения. В 2012 г. процентная доля резистентных штаммов составляла 39 % с постепенным увеличением до 64 % в 2018 г. и снижением до 62 % в 2020 г. Доля резистентных штаммов к меропенему также менялась незначительно: в 2012 г. она составляла 62 %, в последующие годы варьировала от 59 до 71 %, снижаясь до 64 % в 2019—2020 г.

Резистентность к антибиотикам грамположительной микрофлоры, выделенной из мочи пациентов с ИМП

Enterococcus spp. Изменение доли штаммов, резистентных к высоким концентрациям гентамицина, носят двухволновой характер (рис. 2). Уже в 2012 г. отмечался достаточно высокий уровень резистентных штаммов — 82 %, постепенно снижающийся вплоть до 2016 г. до 36 %. С 2016 по 2020 г. отмечено прогрессивное повышение их доли до 68 %, особенно заметное в 2020 г., что, вероятно, связано с пандемией COVID-19.

Наиболее благоприятная динамика по снижению доли резистентных штаммов энтерококков отмечается в отношении ампициллина. Она снизилась с 51 % в 2012 г. до 23 % в 2019 г. (в 2,2 раза),

Таблица 4

Динамика формирования резистентных форм в популяции ацинетобактера, выделенных из мочи пациентов с заболеваниями мочевыводящих путей

Антибиотик	Год наблюдения								
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Амикацин	40	44	56	40	43	46	49	52	71
Гентамицин	53	42	42	42	42	54	54	56	72
Тобрамицин	37	24	38	40	31	31	43	49	64
Левифлоксацин	62	70	62	60	64	70	75	73	89
Ципрофлоксацин	61	61	67	61	57	63	66	67	72
Имипенем	42	49	72	53	55	59	67	69	77
Меропенем	62	66	69	70	69	66	74	68	77

Таблица 5

Процентная доля (%) резистентных к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из мочи пациентов с заболеваниями мочеполовых путей

Антибиотик	Год наблюдения								
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Амикацин	44	42	43	44	39	43	46	42	43
Гентамицин	75	66	67	71	67	64	71	58	58
Левифлоксацин	75	72	82	89	79	68	78	68	60
Ципрофлоксацин	71	67	82	75	74	75	72	68	65
Цефотаксим	93	76	72	66	81	83	96	90	93
Цефтриаксон	83	65	73	81	83	85	92	90	87
Имипенем	39	39	56	53	48	55	64	58	62
Меропенем	63	58	59	64	63	64	71	64	64

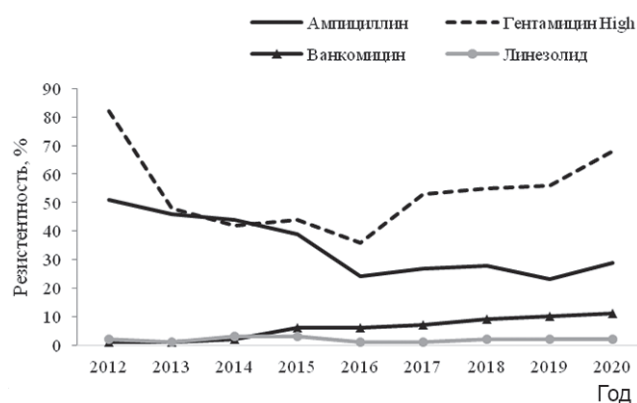


Рис. 2. Процентная доля резистентных штаммов энтерококков, выделенных из мочи пациентов с заболеваниями мочевыводящих путей

но в 2020 г. отмечался новый подъем до 29 %. Доля ванкомицин-резистентных энтерококков в начале исследования (2012—2014) находилась на уровне 1—2 %, в то время как в 2020 г. она выросла до 11 %. Доля резистентных к линезолиду штаммов энтерококков с 2012 по 2020 г. находилась на уровне 1—2 %.

Staphylococcus aureus. На рис. 3 представлены результаты мониторинга процентной доли штаммов золотистого стафилококка, резистентных к антибиотикам, выделенных в период 2012—2021 г. Как видно из рис. 3, процентная доля метициллинрезистентных штаммов (MRSA) в популяции с 2012 г. увеличилась с 24 до 35 % в 2014 г., затем постепенно снижалась, достигнув уровня 23 % в 2020 г., что свидетельствует о высоком уровне резистентности.

Динамика процентной доли штаммов золотистого стафилококка, резистентных к фторхинолонам, имеет некоторую схожесть. Так, в 2012 г. процентная доля штаммов, резистентных к левофлоксацину, составила 12 % с по-

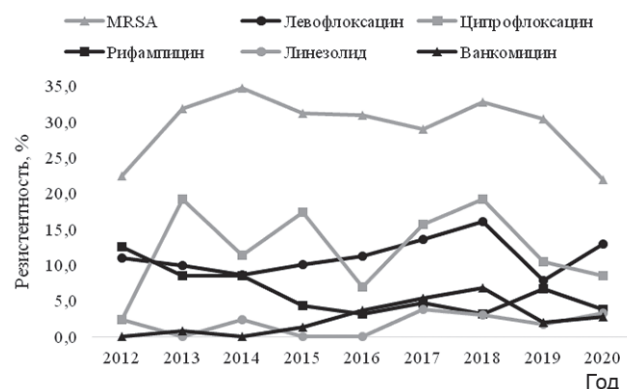


Рис. 3. Изменение процентной доли резистентных штаммов стафилококков, выделенных от пациентов с заболеваниями мочевыводящих путей

следующим повышением до 17 % в 2018 г. и снижением до 13 % в 2020 г. Процентная доля стафилококков, резистентных к ципрофлоксацину, характеризовалась значительными колебаниями: увеличивалась с 2,5 % в 2012 г. до 17—18 % в 2013 и 2018 гг. с последующим снижением до 8 % в 2020 г. Доля резистентных штаммов в популяции стафилококков к рифампицину в 2012 г. находилась на уровне 13 % с последующим снижением до 3 % в 2016 г. и постепенным повышением до 8 % в 2020 г. Резистентность к ванкомицину находилась на самом низком уровне (0—1 %) в 2012—2014 гг. с последующим нарастанием до 7 % в 2018 г. и снижением до 3 % в 2020 г. Близко к таковой имело место изменение процентной доли резистентных стафилококков к линезолиду, достигая 3 % в 2020 г.

Streptococcus viridians. На рис. 4 представлены результаты динамического мониторинга за резистентностью штаммов *Str. viridians*, выделенных из мочи пациентов на территории республики, к антибиотикам в 2012—2020 гг.

Представленные графики демонстрируют наличие прогрессивной отрицательной динамики процентной доли резистентных к антибиотикам штаммов стрептококков на протяжении 9 лет. Так, доля стрептококков, резистентных к ампициллину, в указанный период довольно существенно снижалась — с 62 % в 2013 г. до 8 % в 2015 г. (в 7,7 раза), а за период наблюдения — с 43 до 17 % (в 2,5 раза). Схожая динамика характерна для резистентности стрептококка к цефалоспорином. Процентная доля резистентных к цефотаксиму стрептококков в 2013—2014 гг. была на уровне 53—56 %, затем прогрессивно снижалась до 12 % в 2020 г. Одновременно с этим процентная доля стрептококков, резистентных к цефтриаксону,

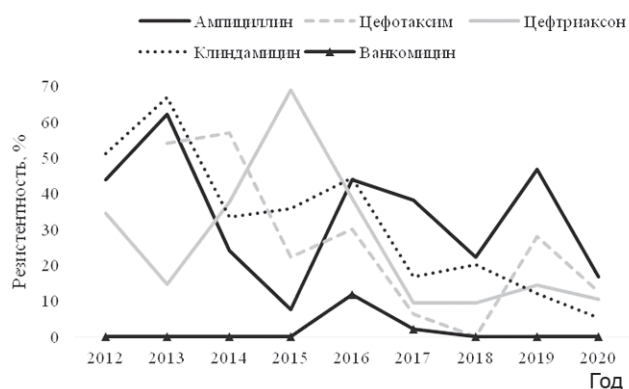


Рис. 4. Процентная доля резистентных штаммов *Str. viridians* к основным классам антибиотиков

в 2012 г. достигала 34 % с последующими значительными колебаниями с 15 % в 2013 г. до 68 % в 2015 г., затем снижалась до 10 % к 2019 г. Наиболее высокая процентная доля устойчивых к антибиотикам стрептококков выявлялась в отношении клиндамицина: более 66 % в 2013 г. с постепенным снижением до 5 % в 2020 г. Штаммы, устойчивые к ванкомицину, в 2012—2015 гг. и 2018—2020 гг. отсутствовали, лишь в 2016—2017 гг. в небольшом количестве были выявлены устойчивые к ванкомицину формы.

Проблема снижения клинической эффективности антибиотикотерапии инфекционных заболеваний в последние 30 лет становится все острее и ассоциируется с тяжелым течением заболеваний, ростом летальности и финансовых затрат учреждений здравоохранения на лечение и содержание пациентов. Причинами этого является прогрессивный рост резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам в связи с нерациональным применением последних медицинскими работниками и населением. Антибиотики являются наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами, но около 75 % этих назначений необоснованны. Ежегодно в мире около 700 000 человек умирает от лекарственно-резистентных инфекций и к 2050 г. количество смертей может достигнуть 10 млн. Анализируемые в статье возбудители относятся в списке ВОЗ к высоковирулентным и множественно-резистентным штаммам группы ESCAPE [13]. Для эффективного лечения инфекций, обусловленных высокорезистентными бактериями этой группы, крайне важными являются разработка новых антибактериальных препаратов и поиск путей сохранения клинической эффективности широко применяемых препаратов. В настоящее время на разных уровнях исследований находятся от 30 до 40 химических молекул с антимикробными свойствами. Доклинические и клинические исследования одной такой молекулы занимают от 5 до 7 лет [14]. В целях оптимизации нехватки новых эффективных препаратов предлагаются альтернативные подходы антимикробной терапии: комбинирование антибиотиков с адьювантами, бактериофагами, антимикробными пептидами, наночастицами с серебром, фотодинамической световой терапией.

Международные организации (ООН и ВОЗ) в последние десятилетия приняли ряд документов, направленных на сдерживание роста резистентности бактерий на глобальном, региональном

и местном уровнях. Одним из эффективных направлений решения данной проблемы является создание национальных систем эпиднадзора за резистентностью бактерий к антимикробным препаратам с целью сдерживания роста резистентности бактерий, ограничения и оптимизации назначения антибиотиков. Внедрение в учреждениях здравоохранения республики с 2012 г. системы мониторинга резистентности и видового состава бактерий, выделяемых от пациентов, позволило системно накапливать и анализировать данные в режиме многолетней динамики как спектра возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний, так и их резистентности к антибиотикам [15, 16]. Мочевыводящие пути представляют собой важнейшим биотопом для широкого круга Гр- и Гр+ бактерий, многие из которых являются условно патогенными и способны вызывать разнообразные воспалительные процессы в почках и мочевыводящих путях. В формировании резистентности к антибиотикам этиологически значимых бактерий в лечебном учреждении важнейшее значение имеет рациональная антибиотикотерапия. Нерациональное назначение противомикробных препаратов стимулирует возникновение резистентности и селекцию устойчивых вариантов микроорганизмов. В исследовании В. Satru и соавт. показана зависимость процентной доли резистентных к антибиотикам уропатогенов от количества назначаемых пациентам антибиотиков [17]. Резистентность штаммов кишечной палочки была более высокой в случаях, когда эмпирически назначалось большое число антибиотиков до выделения чистой культуры микроба и тестирования чувствительности к антибиотикам. Эффективность эпидемиологического надзора за инфекциями, вызванными резистентными микроорганизмами, зависит от ряда факторов:

- а) использования качественных образцов биологического материала от пациентов;
- б) успешного выделения этиологически значимого микроба;
- в) качественного определения чувствительности бактерий к антимикробным препаратам;
- г) адекватной интерпретации полученных данных;
- д) качественного сбора и анализа данных;
- е) своевременного и адекватного использования результатов бактериологического исследования врачами для лечения пациентов, а администрацией — для принятия обоснованных управленческих решений.

Как видно из представленных в статье данных, мониторинг резистентности к антибиотикам бактерий мочевыводящих путей за период 2012—2020 гг. показал, что устойчивость к широко применяемым противомикробным препаратам (цефалоспорины 3-го поколения, карбапенемы) является высокой и проявляется медленными изменениями (повышение/снижение) в отношении ряда бактерий или остается стабильной. Результаты многолетнего мониторинга резистентности бактерий в странах Европейского союза и стран Центральной Азии и Восточной Европы выявили, что уровни резистентности бактерий к антибиотикам в странах широко варьируют в зависимости от: вида микроба; биотопа, из которого выделен микроб; группы и поколения противомикробных препаратов; географического расположения. Устойчивость к цефалоспорином 3-го поколения и карбапенемам в целом выше у *Klebsiella*, *Acinetobacter* и *Pseudomonas* по сравнению с *E. coli*. Установлен также градиент устойчивости (процентная доля резистентных штаммов определенного вида бактерий), направленный с севера континента на юг и с запада на восток. Градиент резистентности принято обозначать процентными долями резистентных штаммов от 0 до 50 % и выше. Более высокие показатели градиента резистентности характерны для стран южной и восточной части Европы (Греция, Кипр, Италия), более низкие — для стран северо-западного региона (Норвегия, Дания, Нидерланды). Республика Беларусь расположена в восточной части континента, для этого региона характерны более высокие уровни резистентности. Так, в 2020 г. устойчивость к карбапенемам в странах северной и западной частей Европейского региона ВОЗ была низкая — менее 1 % у 16 стран из 41, о показателе 25 % сообщили 12 стран (30 %), в 6 странах (15 %) доля устойчивых штаммов превышала 50 % [18]. РЦ и баклабораториями практического здравоохранения в период проведения мониторинга и отлаживания системы мониторинга за резистентностью бактерий к антибиотикам проделана большая работа по повышению квалификации бактериологов и стандартизации методов определения чувствительности *in vitro*, организации участия лабораторий во внешнем контроле качества исследований, выявлено снижение процентной доли резистентных штаммов к большинству антибиотиков. Естественно, этого еще недостаточно.

На наш взгляд, необходимо усилить и оптимизировать работу по рациональному использованию антибиотиков в лечебных учреждениях, основанному на результатах ретроспективного мониторинга и результатах микробиологического определения видового состава и спектра чувствительности этиологического агента к антибиотикам. Необходимо также улучшить взаимодействие лечащих врачей-урологов с клиническими бактериологами и эпидемиологами. Возможно, все это позволит приблизить адекватность и эффективность эмпирической антибиотикотерапии к этиотропной.

Контактная информация:

Титов Леонид Петрович — д. м. н., профессор, академик НАН Беларуси, зав. лабораторией клинической и экспериментальной микробиологии. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск. Сл. тел. +375 17374-69-98.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. П. Т., В. А. Г. Сбор и обработка материала: А. Н. Х., О. О. Я., Н. Н. Л., Е. Г. Б., С. Ю. С., А. Н. Б., Н. В. Б., Л. М. Т., С. Б. В., Т. Н. Б. Написание текста: Л. П. Т. Редактирование: Л. П. Т., В. А. Г., О. О. Я. Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е. И., Соколова В. И., Сычев Д. А., Бабарина М. Б. Видовой состав уропатогенов и диапазон чувствительности к антибиотикам основных возбудителей, выделенных из мочи больных с мочекаменной болезнью. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017; 62 (7—8): 24—9.
2. *Микробиологические методы исследования биологического материала: инструкция по применению № 075-0210 от 19.03.2010: утв. заместителем Министра здравоохранения Республики Беларусь — Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь*. Минск; 2010. 124 с.
3. Рафальский В. В. Антибиотикорезистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в Российской Федерации. *Вестник урологии*. 2018; 6(3): 50—6.
4. Woldemariam H. K., Geleta D. A., Tulu K. D. et al. Common uropathogens and their antibiotic susceptibility pattern among diabetic patients. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19(1): 43. doi: 10.1186/s12879-018-3669-5.
5. Landi F., Bandettini R., Rotulo G. A. et al. Resistance to Antibiotics of Uropathogen Bacteria Isolated From Urine and Blood in Pediatric Cancer Patients: A Single Center, 12-year Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39(12): 1106—10. doi: 10.1097/INF.0000000000002854.
6. Saha S., Rahman M. S., Hassan F. M. N. et al. Antimicrobial resistance in uropathogen isolates from patients with urinary tract infections. *Biomed. Res. Ther.* 2015; 2(5): 263—9.
7. Petca R. C., Mares C., Petca A. et al. Spectrum and Antibiotic Resistance of Uropathogens in Romanian Females. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(8): 472. doi: 10.3390/antibiotics9080472.

8. Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: инструкция по применению № 226-1200 от 22.12.2008: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Минск; 2008. 83 с.

9. Об утверждении инструкции о порядке проведения мониторинга резистентности клинически значимых микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам в организациях здравоохранения: Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 292 от 16.03.2012.

10. WHO. WHONET software. Available at: <http://whonet.org/>. Accessed 17 October 2017.

11. Leclercq R., Canton R., Brown D. F. et. al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19(2): 141—60. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x.

12. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе — 2019. Ежегодный доклад Европейского Регионального бюро ВОЗ. Режим доступа: https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0011/473267/CAESAR-annual-report-2019-rus.pdf. Дата доступа: 13.01.2022.

13. Mulani M. S., Kamble E. E., Kumkar S. N. et. al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539.

14. Miethke M., Pieroni M., Weber T. et. al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat. Rev. Chem.* 2021; 5(10): 726—49. doi: 10.1038/s41570-021-00313-1.

15. Титов Л. П., Горбунов В. А., Хархаль А. Н. и др. Тренды резистентности к антибиотикам возбудителей инвазивных бактериальных заболеваний: микробиологический мониторинг 2012—2017 гг. *Здравоохранение.* 2019; 7: 5—16.

16. Титов Л. П., Хархаль А. Н., Горбунов В. А. и др. Микрофлора нижних отделов дыхательных путей и резистентность к антибиотикам у детей: результаты мониторинга 2016—2017 гг. *Здравоохранение.* 2020; 5: 5—16.

17. Catry B., Latour K., Bruyndonckx R. et. al. Characteristics of the antibiotic regimen that affect antimicrobial resistance in urinary pathogens. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2018; 7: 76. doi: 10.1186/s13756-018-0368-3.

18. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 — 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. 38 p.

REFERENCES

1. Vasilyeva E. I., Sokolova V. I., Sychev D. A., Babarina M. B. Species Composition of Uropathogens and Sensitivity Range to Antibiotics of the Main Pathogens Isolated from the Urine of Patients with Urolithiasis. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2017; 62(7—8): 24—29. [(in Russian)]

2. Microbiological methods for the study of biological material: instructions for use № 075-0210, 19.03.2010: utv. zamestitelem Ministra zdavoohraneniya Respubliki Belarus' — Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom Respubliki Belarus. Minsk; 2010. 124 s. [(in Russian)]

3. Rafalsky V. V. Antibiotic resistance of pathogens causing uncomplicated urinary tract infections in Russian Federation. *Vestnik urologii.* 2018; 6(3): 50—6. [(in Russian)]

4. Woldemariam H. K., Geleta D. A., Tulu K. D. et. al. Common uropathogens and their antibiotic susceptibility pattern among diabetic patients. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19(1): 43. doi: 10.1186/s12879-018-3669-5.

5. Landi F., Bandettini R., Rotulo G. A. et. al. Resistance to Antibiotics of Uropathogen Bacteria Isolated From Urine and Blood in Pediatric Cancer Patients: A Single Center, 12-year Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39(12): 1106—10. doi: 10.1097/INF.0000000000002854.

6. Saha S., Rahman M. S., Hassan F. M. N. et. al. Antimicrobial resistance in uropathogen isolates from patients with urinary tract infections. *Biomed. Res. Ther.* 2015; 2(5): 263—9.

7. Petca R. C., Mares C., Petca A. et. al. Spectrum and Antibiotic Resistance of Uropathogens in Romanian Females. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(8): 472. doi: 10.3390/antibiotics9080472.

8. Methods for determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: instructions for use № 226-1200, 22.12.2008: utv. Ministerstvom zdavoohraneniya Respubliki Belarus. Minsk; 2008. 83 s. [(in Russian)]

9. On approval of instructions on the procedure for monitoring the resistance of clinically significant microorganisms to antibacterial drugs in healthcare organizations: Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus № 292, 16.03.2012. [(in Russian)]

10. WHO. WHONET software. Available at: <http://whonet.org/>. Accessed 17 October 2017.

11. Leclercq R., Canton R., Brown D. F. et. al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19(2): 141—60. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x.

12. Antimicrobial resistance surveillance in Central Asia and Europe — 2019. *Ezhegodnyj doklad Evropejskogo Regional'nogo byuro VOZ. Rezhim dostupa: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/473267/CAESAR-annual-report-2019-rus.pdf.* Data dostupa: 13.01.2022. [(in Russian)]

13. Mulani M. S., Kamble E. E., Kumkar S. N. et. al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539.

14. Miethke M., Pieroni M., Weber T. et. al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat. Rev. Chem.* 2021; 5(10): 726—49. doi: 10.1038/s41570-021-00313-1.

15. Titov L. P., Gorbunov V. A., Harhal' A. N. i dr. Trends in antibiotic resistance in pathogens of invasive bacterial diseases: microbiological monitoring 2012—2017. *Zdravoohranenie.* 2019; 7: 5—16. [(in Russian)]

16. Titov L. P., Harhal' A. N., Gorbunov V. A. i dr. Microflora of the lower respiratory tract and antibiotic resistance in children: results of monitoring in 2016—2017. *Zdravoohranenie.* 2020; 5: 5—16. [(in Russian)]

17. Catry B., Latour K., Bruyndonckx R. et. al. Characteristics of the antibiotic regimen that affect antimicrobial resistance in urinary pathogens. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2018; 7: 76. doi: 10.1186/s13756-018-0368-3.

18. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 — 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. 38 p.

Поступила 24.06.2022.

Принята к печати 29.07.2022.

¹В. В. СИНАЙКО, ¹С. Л. ПОЛЯКОВ, ¹С. И. ГОТТО, ²Д. Д. МЫЧКО, ¹И. А. КОВАЛЕВ, ¹К. О. ПРОЦЕНКО

РЕСУРСЫ И ПОТЕНЦИАЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПЭТ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь²Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить ресурсы и потенциал использования технологии ПЭТ в Республике Беларусь.

Материал и методы. В исследовании представлены данные о наличии и использовании оборудования для ПЭТ-диагностики в Республике Беларусь за 2017—2021 гг. Сравнительный анализ количества ПЭТ-сканеров и их использования в разных странах мира и Республике Беларусь в 2019 г. основан на данных электронного ресурса МАГАТЭ IMAGINE и Организации экономического сотрудничества и развития.

Результаты. По отношению к численности населения в Республике Беларусь с 2017 по 2021 г. количество ПЭТ-сканеров увеличилось с 0,317 до 0,428 аппаратов на 1 млн, а количество проведенных на них исследований с 0,560 до 0,908 на 1 тыс. населения страны. С учетом уровня экономического развития количество данного оборудования в Республике Беларусь, относящейся к странам с уровнем дохода выше среднего, в 2019 г. составило 0,425 на 1 млн населения и было выше среднего уровня количества ПЭТ-сканеров для этой категории стран, которое составляло 0,301 на 1 млн жителей. Количество исследований в расчете на 1 аппарат (1726 сканирований) в 2019 г. в нашей стране было выше, чем в странах Прибалтики, ряде стран Западной и Северной Европы, а также США и Южной Кореи.

Заключение. Количество ПЭТ-сканеров в Республике Беларусь (4 единицы) не соответствует рекомендациям о необходимости 1 ПЭТ-сканера на 1—1,5 млн населения страны, однако по отношению к численности населения их количество в 2019 г. превышало средний уровень для стран с уровнем дохода выше среднего более чем на 40 %. Несоответствие фактического количества ПЭТ-сканеров рекомендуемому компенсируется относительно высокой интенсивностью их использования. Для более рационального использования технологии ПЭТ и увеличения количества исследований необходима дальнейшая разработка обоснованных показаний для расширения спектра ПЭТ-исследований, а также внедрение в клиническую практику новых радиофармацевтических лекарственных средств.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, количество ПЭТ-сканеров, количество ПЭТ-исследований.

Objective. To assess the resources and potential for the use of PET technology in the Republic of Belarus.

Materials and methods. Data on the availability and use of equipment for PET diagnostics in the Republic of Belarus for 2017—2021 are presented. A comparative analysis of the number of PET scanners and their use in different countries of the world and the Republic of Belarus in 2019 is based on the data of the IAEA IMAGINE electronic resource and the Organization for Economic Cooperation and Development.

Results. In relation to the population of the Republic of Belarus from 2017 to 2021, the number of PET scanners was increased from 0.317 to 0.428 devices per 1 million, and the number of studies conducted on them from 0.560 to 0.908 per 1 thousand population of the country. Taking into account the level of economic development the number of this equipment in the Republic of Belarus, which belongs to the upper middle-income countries, in 2019 amounted to 0.425 per 1 million people and was larger than the average level of the number of PET scanners for this category of countries, which was 0.301 per 1 million inhabitants. The number of examinations per 1 device (1,726 scans) in 2019 in our country was larger than in the Baltic countries, a number of countries in Western and Northern Europe, as well as the USA and South Korea.

Conclusion. The number of PET scanners in the Republic of Belarus (4 units) does not meet the recommendations on the need for 1 PET scanner per 1—1.5 million of the country's population. In relation to the population, their number in 2019 exceeded the average for upper middle-income countries by more than 40 %. The discrepancy between the actual number of PET scanners and the recommended one is compensated by the relatively high intensity of their use. For a more rational use of PET technology and an increase in the number of studies, it is necessary to develop reasonable indications for expanding the range of PET studies, as well as the introduction of new radiopharmaceutical drugs into clinical practice.

Key words: positron emission tomography, number of PET scanners, number of PET examinations.

HEALTHCARE; 2022; 11: 20—24.

RESOURCES AND POTENTIAL FOR THE USE OF PET TECHNOLOGY IN THE REPUBLIC OF BELARUS

V. V. Sinaika, S. L. Polyakov, S. I. Hota, D. D. Mychko I. A. Kovalev, K. A. Pracenska

В последние годы развитие службы лучевой диагностики Республики Беларусь (РБ), сопровождающееся как улучшением ее материально-технической базы, так и внедрением новых технологий визуализации, существенно повлияло на доступность и качество необходимых для своевременной диагностики исследований. Важнейшим событием последних лет стало открытие на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова Республиканского центра позитронно-эмиссионной томографии (Республиканский ПЭТ-центр). За счет использования технологии ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), этот гибридный метод исследования позволяет одновременно оценить как метаболические, так и структурные изменения в определенных органах и тканях, что существенно повышает своевременность и точность диагностики патологических сдвигов (прежде всего в онкологической практике, а также в кардиологии и неврологии) в организме человека. Проведенное нами ранее исследование об использовании ПЭТ/КТ включало только данные Республиканского ПЭТ-центра без оценки применения этой технологии в Минском городском клиническом онкологическом центре, где она используется с 2019 г. [1].

Цель исследования — оценка ресурсов и потенциала использования технологии ПЭТ в РБ.

Материал и методы

В исследовании проанализированы показатели наличия и использования оборудования для ПЭТ/КТ-диагностики в РБ за 2017—2021 гг. Информация о количестве ПЭТ-сканеров в разных регионах мира и основных статистических показателях их использования основывалась на данных электронного ресурса МАГАТЭ IMAGINE (IAEA Medical imAGIng and Nuclear mEdicine), а также баз данных и публикациях о технических ресурсах и использовании медицинских

технологий в странах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР; Organization for Economic Co-operation and Development, OECD) [2—4]. Информация о численности населения в РБ за указанный период взята из данных Национального статистического комитета [5].

Результаты и обсуждение

Данные о количестве ПЭТ/КТ-сканеров и проведенных на них исследований в РБ представлены в табл. 1.

В 2019—2021 гг. в РБ эксплуатировалось 4 ПЭТ/КТ-сканера (3 — в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 1 — в Минском городском клиническом онкологическом центре), что составило 0,428 аппарата на 1 млн населения страны. С учетом имеющихся расчетных данных о необходимости 1 ПЭТ-сканера на 1—1,5 млн населения такое количество оборудования является явно недостаточным [6—8].

По информации, представленной в IMAGINE, в 2019 г. (данные за более поздний период времени пока не опубликованы) в мире эксплуатировалось 5672 ПЭТ-сканера, что при количестве проживающих в мире 7 674 млн чел. соответствует показателю 0,739 сканера на 1 млн чел. Распределение этого оборудования по разным странам мира было крайне неравномерно. Из 212 стран мира ПЭТ-сканеры эксплуатировались только в 108 (50,9 %) из них. Более чем 3 сканера на 1 млн населения имелось только в 11 странах, от 2 до 3 — в 12 странах, от 1 до 2 — в 22 странах. В 63 странах мира (в том числе в Беларуси) количество сканеров на 1 млн населения находилось между 0 и 1, а в 88 (в основном африканские страны южнее Сахары и страны Океании, за исключением Австралии и Новой Зеландии) их не было вообще (из некоторых стран точные данные представлены не были).

Таблица 1

Количество ПЭТ/КТ-сканеров и проведенных на них исследований в Республике Беларусь в 2017—2021 гг.

Год	Количество ПЭТ/КТ-сканеров		Количество исследований	
	всего	на 1 млн населения	всего	на 1 тыс. населения
2017	3	0,317	5 305	0,560
2018	3	0,317	6 604	0,700
2019	4	0,425	6 904	0,733
2020	4	0,425	6 658	0,708
2021	4	0,428	8 492	0,908

Вследствие существенных финансовых вложений в строительство ПЭТ-центров, эксплуатационных и ремонтных затрат, обычно составляющих 10 % от капитальных затрат в год, а также стоимости расходных материалов и затрат на обучения персонала, технология ПЭТ является наименее доступной из 4 наиболее распространенных технологий томографии (КТ, магниторезонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и ПЭТ). Например, в период с 2013 по 2018 г. доступность ПЭТ-сканеров оставалась относительно неизменной в большинстве стран мира, а в государствах-членах Евросоюза самыми большими изменениями за этот период времени стало увеличение количества ПЭТ-сканеров на 2 единицы на 1 млн жителей в Нидерландах и Дании [9].

Ориентиром для сравнительной оценки наличия и использования технологии ПЭТ могут

служить данные о количестве сканеров и проведенных на них исследований, представленные рядом стран ОЭСР за 2019 г. (табл. 2).

Следует отметить, что все включенные в табл. 2 страны являются по классификации Всемирного банка странами с высоким уровнем дохода (*high-income countries*). В 2019 г. подавляющее количество ПЭТ-сканеров (3,522 на 1 млн населения) находилось именно в этой категории стран, в то время как в странах с уровнем дохода выше среднего (*upper-middle income countries*) составило 0,301 на 1 млн населения, с уровнем дохода ниже среднего (*lower-middle income countries*) — 0,155 на 1 млн населения и в странах с низким уровнем дохода (*low-income countries*) — только 0,004 сканера на 1 млн населения этих стран.

Если оценивать показатели наличия и использования ПЭТ-сканеров с учетом уровня экономического развития, то их количество

Таблица 2

Количество ПЭТ-сканеров (на 1 млн населения) и проведенных на них исследований (на 1 тыс. населения) в некоторых странах мира в 2019 г.

Страна	Количество сканеров	Количество проведенных исследований	
		на 1 тыс. населения	**на 1 ПЭТ-сканер
Дания	8,3	11	1 325
США	5,5	7	1 273
*Нидерланды	4,5	7	1 556
*Швейцария	3,9	6	1 538
*Южная Корея	3,7	4	1 081
Италия	3,6	6	1 667
Финляндия	3,3	1	303
Бельгия	2,9	10	3 448
Австрия	2,7	5	1 852
Франция	2,5	10	4 000
Эстония	2,3	1	435
<i>Среднее по ОЭСР</i>	<i>2,0</i>	<i>4</i>	<i>2 000</i>
Испания	1,8	5	2 778
Латвия	1,6	1	625
Люксембург	1,6	6	3 750
Чехия	1,6	6	3 750
Израиль	1,6	9	5 625
Германия	1,5	2	1 333
Канада	1,5	3	2 000
Словакия	1,5	3	2 000
Греция	1,3	2	1 538
*Норвегия	1,1	3	2 727
*Португалия	0,9	2	2 222
*Венгрия	0,9	2	2 222
Польша	0,9	2	2 222
Литва	0,7	1	1 429

*Данные по Португалии включают только сканеры, установленные в госпиталях, в то время как в Венгрии — только в амбулаторных учреждениях с использованием права на государственную компенсацию. Данные по Португалии и Швейцарии включают исследования, проведенные только в госпиталях, в то время как в Норвегии — только в амбулаторных учреждениях, а в Южной Корее и Нидерландах включены только исследования, финансируемые государством.

** Расчетные данные отношения количества проведенных исследований к количеству ПЭТ-сканеров.

в РБ, относящейся к странам с уровнем дохода выше среднего, в 2019 г. составило 0,425 на 1 млн населения, что превышало средний уровень для этой категории стран более чем на 40 %. Среди 54 стран этой группы только в 4 количество ПЭТ-сканеров превышало 1 на 1 млн жителей, причем больше всего по отношению к количеству населения их было в Ливане (2,2 на 1 млн жителей еще в 2016 г.), затем Турции (1,7 на 1 млн жителей), Болгарии и Северной Македонии [2, 7]. В Российской Федерации, также относящейся к странам с уровнем дохода выше среднего, количество ПЭТ-сканеров в 2018 и 2019 гг. было сопоставимым с нашей страной и составило 0,4 на 1 млн населения, в то время как в 19 странах этой экономической группы в 2019 г. ни одного ПЭТ-сканера не было вообще [2, 4, 10].

По отношению к численности населения наибольшее количество исследований в странах ОЭСР в 2019 г. было проведено в Дании, Бельгии и Франции. Несмотря на существенно большее, чем в РБ, по отношению к численности населения количество ПЭТ-сканеров в Финляндии, Эстонии, Латвии и Литве, количество проведенных исследований в этих странах (1 на 1 тыс. населения) было сопоставимо с количеством исследований в РБ. Что касается Российской Федерации, то по данным консалтинговой группы «Текарт», количество проведенных в 2018 г. исследований в этой стране составило 0,748 процедур на 1 тыс. населения [10].

Показатель интенсивности использования оборудования, рассчитанный как отношение количества проведенных исследований к количеству ПЭТ-сканеров в каждой из представленных в табл. 2 стран, продемонстрировал, что наиболее интенсивно ПЭТ-сканеры использовались в Израиле, Франции, Чехии, Люксембурге и Бельгии (в среднем от 3,4 до 5,6 тыс. сканирований на каждую единицу). В РБ этот показатель в 2019 г. составил 1726 (в 2021 г. — 2123) сканирований на 1 сканер, что было выше, чем в Дании, США, Нидерландах, Швейцарии, Южной Корее, Италии, Финляндии, Эстонии, Латвии, Германии, Греции и Литве.

Таким образом, несмотря на рост количества ПЭТ-сканеров по отношению к численности населения РБ в 2017—2021 гг. с 0,317 до 0,428 аппарата на 1 млн населения страны, их количество не соответствует рекомендациям

о необходимости 1 ПЭТ-сканера на 1—1,5 млн населения. Однако если оценивать этот показатель с учетом уровня экономического развития страны, то количество ПЭТ-сканеров в РБ в 2019 г. превышало средний уровень для этой категории стран более чем на 40 %. Отставание фактического количества ПЭТ-сканеров в РБ от рекомендованного компенсируется относительно высокой интенсивностью их использования, причем количество сканирований в расчете на 1 аппарат в 2019 г. было выше, чем в странах Прибалтики, ряде стран Западной и Северной Европы, а также в США и Южной Корее.

Для более рационального использования технологии ПЭТ в клинической практике и увеличении количества исследований в расчете на численность населения РБ в первую очередь необходима дальнейшая разработка обоснованных показаний для расширения спектра ПЭТ-исследований, а также внедрение в клиническую практику новых радиофармацевтических лекарственных средств. В то же время следует учитывать, что в случае дальнейшего роста количества исследований по отношению к численности населения страны возникнет необходимость в увеличении количества высококвалифицированного персонала, работающего в сфере использования технологии ПЭТ, а при достижении ориентировочного уровня в 3,4 тыс. и более исследований на 1 сканер в год возникнет потребность в увеличении количества ПЭТ-сканеров.

Контактная информация:

Синайко Валерий Васильевич — д. м. н., зав. отделением позитронно-эмиссионной томографии.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н.

Сл. тел. +375 17 389-96-92.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. С., С. Л. П.

Сбор информации и обработка материала: В. В. С., С. И. Г., Д. М., И. А. К., К. О. П.

Написание текста: В. В. С.

Редактирование текста: В. В. С., С. Л. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синайко В. В., Готто С. И., Ковалев И. А. и др. Позитронно-эмиссионная томография в Республике Беларусь — анализ работы Республиканского ПЭТ-центра за 2015—2020 гг. Онкологический журнал. 2021; 15(2): 55—60.

2. IMAGINE — PET scanners (per 1 mil). Available at: <https://humanhealth.iaea.org/HHW/DBStatistics/IMAGINEMaps4.html>. (accessed 11 March 2022).

3. *Health at a glance 2021: OECD indicators*. OECD Publishing, Paris, 2021; 142—143.
4. OECDilibrary. *Health at a glance 2021*. Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2021_ae3016b9-en. (accessed 25 January 2022).
5. *Статистический ежегодник. Республика Беларусь 2021*. Под ред. Медведевой И. В., Кухаревич Е. И., Василевской Ж. Н. и др. Минск: Национальный статистический комитет Республики Беларусь; 2021. 407 с.
6. Баженова Ю. В. Современные аспекты деятельности службы лучевой диагностики в Российской Федерации. *Сибирский мед. журн. (Иркутск)*. 2015; 3: 78—81.
7. Paez D., Becic T., Bhonsle U. et al. Current status of nuclear medicine practice in the Middle east. *Semin. Nucl. Med.* 2016; 46: 265—272.
8. Al-Bulushi N.K., Bailey D., Mariani G. The medical case for a positron emission tomography and x-ray computed tomography combined service in Oman. *Sultan Qaboos University Med. J.* 2013; 13(4): 491—501.
9. *Healthcare resource statistics - technical resources and medical technology*. Statistics Explained. Available at: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/37388.pdf>. (accessed 4 February 2021).
10. Российский рынок ПЭТ-диагностики: основные показатели. Режим доступа: <https://techart.ru/insights/3303>. Дата доступа: 21.02.2022.
2. *IMAGINE — PET scanners (per 1 mil)*. Available at: <https://humanhealth.iaea.org/HHW/DBStatistics/IMAGINEMaps4.html>. (accessed 11 March 2022).
3. *Health at a glance 2021: OECD indicators*. OECD Publishing, Paris, 2021; 142—143.
4. OECDilibrary. *Health at a glance 2021*. Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2021_ae3016b9-en. (accessed 25 January 2022).
5. *Statistical yearbook. Republic of Belarus 2021*. Ed. Medvedeva I. V., Kukharevich E. I., Vasilevskaya Zh. N. et al. Minsk: Nacional'nyj statisticheskij komitet Respubliki Belarus'; 2021. 407 s. [(in Russian)]
6. Bazhenova Y. V. The modern aspects of the activity of radiology service in the Russian Federation. *Sibirskij med. zhurn. (Irkutsk)*. 2015; 3: 78—71. [(in Russian)]
7. Paez D., Becic T., Bhonsle U. et al. Current status of nuclear medicine practice in the Middle east. *Semin. Nucl. Med.* 2016; 46: 265—272.
8. Al-Bulushi N.K., Bailey D., Mariani G. The medical case for a positron emission tomography and x-ray computed tomography combined service in Oman. *Sultan Qaboos University Med. J.* 2013; 13(4): 491—501.
9. *Healthcare resource statistics - technical resources and medical technology*. Statistics Explained. Available at: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/37388.pdf>. (accessed 4 February 2021).
10. Russian market of PET diagnostics: main indicators. Available at: <https://techart.ru/insights/3303> (accessed 21 February 2022). [(in Russian)]

REFERENCES

1. Sinaika V. V., Hota S. I., Kovalev I. A. i dr. Positron emission tomography in the Republic of Belarus — analysis of the work of the Republican PET-center for 2015—2020. *Onkologicheskij zhurnal*. 2021; 15(2): 55—60. [(in Russian)]

Поступила 13.04.2022.

Принята к печати 27.05.2022.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Дорожкевич И. П. и соавт. Сахарный диабет 2-го типа и метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени у пациентов с COVID-19: особенности клинико-лабораторных показателей

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Самойлович Е. О. и соавт. Серопревалентность населения Республики Беларусь к вирусу SARS-COV-2: общие тенденции

Фундаментальная наука — клинической медицине

- ✓ Студеникина Т. М. Гистогенез и органогенез легкого в пренатальном периоде онтогенеза. Созревание сурфактантной системы легких

Школа молодого ученого

- ✓ Селье Г. Как писать?



В. В. СТРОГИЙ

УВЕИТЫ ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Увеит является тяжелым проявлением системного заболевания соединительной ткани как у взрослых, так и у детей. Раннее выявление детей с риском развития данного заболевания и проводимое адекватное лечение могут сохранить зрение ребенка. Оптимальным в лечении таких детей является мультидисциплинарный подход в содружестве педиатра-ревматолога и офтальмолога. Представлена информация о факторах риска развития и тяжелого течения увеита с учетом клинических, генетических составляющих. Приводятся данные о лечении заболевания с учетом современных патогенетических подходов с использованием генно-инженерной биологической терапии.

Ключевые слова: дети, увеит, иммуновоспалительные заболевания, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.

Uveitis is a severe manifestation of a systemic connective tissue disease in both adults and children. Early identification of children at risk of developing this disease and adequate treatment can save the child's vision. The optimal treatment for such children is a multidisciplinary approach in collaboration with a pediatric rheumatologist and an ophthalmologist. This review provides information about risk factors for the development and severe course of uveitis, taking into account clinical and genetic components. Data on the treatment of the disease, taking into account modern pathogenetic approaches using genetically engineered biological therapy are given.

Key words: children, uveitis, autoimmune inflammatory diseases, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, genetically engineered biological drugs.

HEALTHCARE; 2022; 11: 25—35.

UVEITIS IN AUTOIMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES IN PEDIATRIC PRACTICE

V. V. Strogij

Увеит представляет собой воспаление увеального тракта, включающего радужку, цилиарное тело и сосудистую оболочку глаза. При осложнении увеита воспалительный процесс может распространяться на роговицу, склеру, сетчатку и ее сосуды, зрительный нерв. Среди причин, способствующих развитию увеитов в детском возрасте, следует отметить как инфекционную патологию (вирусные инфекции, туберкулез, сифилис, лайм-боррелиоз), так и неинфекционные причины (рассеянный склероз, саркоидоз, прием системных препаратов, травматическое повреждение). Особое место среди неинфекционных причин увеитов у детей занимают диффузные заболевания соединительной ткани, которые протекают на фоне иммуновоспалительного процесса и требуют лечения основного заболевания у педиатра-ревматолога и постоянного наблюдения офтальмолога для проведения местной терапии. Данные заболевания при отсутствии адекватной терапии могут приводить к необратимой и полной

потере зрения у детей, поэтому актуальной становится необходимость ранней диагностики, установления причины воспалительного процесса в сосудистой оболочке глаза и проведения терапии, направленной на предотвращение прогрессирования заболевания. В литературе описываются различные заболевания ревматической природы, протекающие с увеитом, которые могут наблюдаться уже и в детском возрасте.

Среди наиболее часто встречающихся ревматологических заболеваний, сопровождающихся увеитом, на первом месте находится ювенильный идиопатический артрит, в структуре увеитов, по разным данным, он составляет от 30 до 80 %. В некоторых случаях увеит (примерно в трети случаев) может быть единственным проявлением заболевания, что затрудняет его диагностику и отдаляет проведение адекватного лечения.

Следует отметить, что среди взрослых увеит встречается редко и в половине случаев протекает, как осложнение склерита. Значительно

реже в детской практике встречаются увеиты при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, реактивных артритах, системных васкулитах. Обычно они протекают в виде острого воспалительного процесса, лишь при псориазе имеют хроническое течение. Особо следует отметить сочетание тубулоинтерстициального нефрита и увеита, который может протекать как двусторонний негранулематозный передний увеит.

Одним из заболеваний ревматической природы, протекающим с поражением глаз, является системная красная волчанка (СКВ). Данное поражение в виде ретиноваскулита, хориоидита, оптического неврита и др. отмечено по данным литературы у 20—50 % взрослых пациентов [44]. Данные проявления коррелируют со степенью активности заболевания. Сопутствующий антифосфолипидный синдром, нередко выявляемый при СКВ, увеличивает риск тромбообразования сосудов глаза и развития вазоокклюзионной ретинопатии. Базисными препаратами в лечении данного заболевания являются глюкокортикоиды, которые обладают побочными эффектами со стороны органа зрения и могут способствовать развитию заднекапсульной катаракты, которая отмечается у 11—29 % пациентов, и даже глаукомы (3—13 %), у получавших данные препараты [45]. Увеит при данной патологии встречается редко и протекает в виде заднего увеита, хорошо поддается лечению стероидами.

Поражение глаз в виде переднего или заднего увеита наблюдается при системных васкулитах. Данная группа заболеваний относительно редко наблюдается в детском возрасте. Наиболее часто среди васкулитов педиатры отмечают болезнь Кавасаки, проявления которой имеют сходство и с коронавирусной инфекцией. Клиническими проявлениями являются конъюнктивит, склерит, эписклерит, язвенный кератит и передний/задний увеит [46].

Одним из редких заболеваний, представляющих собой гетерогенную группу генетически детерминированных состояний, сопровождающихся периодическими приступами лихорадки и симптомами ревматических заболеваний, являются аутовоспалительные синдромы. В республике зарегистрировано 4 случая у детей по данным на 1 мая 2022 г. Поражение глаз по типу увеита свойственно для криопирин-ассоциированных периодических синдромов,

которые проявляются конъюнктивитом, передним (50 %) или задним (20 %) увеитом и даже атрофией зрительного нерва. Основой в лечении таких пациентов является применение ингибитора интерлейкина-1 (канакинумаб) [4].

Существуют различные классификации увеитов (Н. С. Зайцева, 1984; классификация, предложенная в 2005 г. группой экспертов SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature)) [1]; классификация, предложенная международной исследовательской группой по изучению увеитов IUSG (International Uveitis Study Group, 200 г.). В основе классификаций лежит тип увеита, характер содержимого передней камеры глаза и локализация патологического процесса в сосудистой оболочке глаза, что важно учитывать в последующем лечении. С учетом анатомической локализации выделяют передние увеиты с локализацией процесса в переднем отрезке глаза (ирит, иридоциклит); срединные (в периферических отделах сетчатки и периферических отделах стекловидного тела, включая парспланит, задний циклит, витреит); задние увеиты, при которых поражается сетчатка с развитием хориоидита, хориоретинита, ретинохориоидита, ретинита, нейроретинита; генерализованные, с вовлечением нескольких отделов глаза (панувеит). С учетом патоморфологической картины воспаления выделяют гранулематозные и негранулематозные увеиты. С учетом продолжительности заболевание делится на острые (продолжительностью менее 3 мес), хронические (персистирующий увеит с обострениями, возникающими в период менее чем через 3 мес после отмены лечения), рецидивирующие (с повторными атаками в период ремиссии без терапии в течение более 3 мес). По степени активности воспалительного процесса увеиты делятся на активные и находящиеся в ремиссии. По числу пораженных глаз выделяют одно- и двусторонние. С учетом этиологии увеиты делят на инфекционные (вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые) и неинфекционные (при системных заболеваниях соединительной ткани) поражения увеального тракта, имитирующие увеит (маскарадные синдромы) [2].

Увеиты являются достаточно распространенными заболеваниями у взрослых. По данным различных авторов, уровень первичной заболеваемости в мире составляет 17—52 случая на 100 000 населения в год, при этом распространенность составляет от 38 до 714 человек

на 100 000 населения. В общей структуре офтальмологической патологии на долю увеитов приходится около 10 %. Из них наиболее часто наблюдается передняя локализация заболевания (до 60 %), затем следуют задние (10—30 %) и панувеиты. Достаточно редко наблюдаются срединные увеиты (5—15 %) [3, 4]. В детской практике увеиты встречаются достаточно редко и имеют, как правило, хроническое и рецидивирующее течение. Годовая заболеваемость у детей, по данным британских и финских исследователей, не превышает 5 случаев на 100 000, а распространенность — от 17 до 39 случаев на 100 000 [5]. Увеит у детей отличается от такового при иммуновоспалительных заболеваниях у взрослых прежде всего тем, что процесс почти всегда локализуется в передней части [6]. Осложнения отмечаются у 50 % детей чаще в виде потери зрения (25—40 %), слепоты (25 %) [7].

Подобно другим аутоиммунным заболеваниям, этиология увеита является многофакторной и может включать генетическую предрасположенность, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, активацию иммунной системы и клинические факторы риска. Объединяет увеиты аутоиммунного воспаления развитие фибринозно-пластического процесса, лентовидной дистрофии роговицы и позднее — катаракты, вторичной глаукомы.

На увеиты, в основе патогенеза которых лежит аутоиммунное воспаление на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани, приходится 25—30 % от всех увеитов [8, 9]. При этом необходимо учитывать такой составляющий фактор иммунопатологии, как генетическая предрасположенность, обусловленная определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) I класса при переднем увеите и II класса при заднем. В результате активации иммунного ответа отмечается очаговая или диффузная инфильтрация внутренних оболочек глаза макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками с последующим деструктивным процессом, который заканчивается фиброзом, неоангиогенезом и атрофией тканей глаза.

Большинство генетических исследований увеита у детей сосредоточено на детях с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Сообщается об ассоциации артрита и увеита с полиморфизмами генов HLA II класса, при этом

HLA-DR1 оказывает защитное действие, а также повышенная предрасположенность регистрируется у детей-носителей аллелей HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13 и HLA-B27 [10].

В когорте из 107 детей с суставной формой ЮИА, протекающим с серонегативным вариантом, S. T. Angeles-Han и соавт. изучили различия между 60 детьми с ЮИА, 47 детьми с ЮИА и увеитом и 373 детьми из контрольной группы [11]. По сравнению с контрольной группой у детей с ЮИА и увеитом, которые были носителями HLA-DRB1*11 и *13, вероятность развития увеита была в 9 раз выше ($p < 0,001$). E. Marrani и соавт. сообщил об ассоциации гена *NOD2/CARD15* у 25 итальянских пациентов с аутоиммунным хроническим увеитом и 25 лиц из группы контроля того же возраста и пола [12]. Вариант аллелей P268S/SNP5 был обнаружен в 17 случаях увеита (15 гетерозиготных и 2 гомозиготных), что статистически отличалось от контроля ($p = 0,04$). При этом авторы указывают на необходимость дальнейшего изучения генетических вариантов в более крупных когортах пациентов с увеитом.

Гистологические исследования показали различные пути патогенеза детского увеита. Установлено, что субпопуляции CD4+ и CD8+ Т-клеток предположительно имеют либо патогенное (например, CD4+ линии клеток Th17), либо защитное (например, CD8+ Treg) значение, а в некоторых случаях и то и другое (Cd4+ γ Т-клетки) [12]. На моделях животных установлено, что при аутоиммунном увеите большое значение имеет α -фактор некроза (TNF- α), который является в последующем терапевтической мишенью. Было установлено, что плазматические клетки преобладают в образцах тканей глаза детей с ЮИА-ассоциированным увеитом. Это свидетельствует о том, что патогенез данного увеита может быть опосредован антителами и, следовательно, имеет аутоиммунный, а не аутовоспалительный характер заболевания.

В детской практике особую ценность представляют клинические факторы риска развития увеита на фоне ЮИА. Приблизительно 10—20 % детей с ЮИА подвержены риску развития увеита. В эту категорию входят лица с положительными антинуклеарными антителами (ANA), раннее начало (дети дошкольного возраста), женский пол, а также имеющие олигоартикулярный или полиартикулярный, серонегативный

(отсутствие ревматоидного фактора) вариант ЮИА и короткую длительность заболевания (менее 4 лет). Зарубежные офтальмологи рекомендуют проводить специализированный осмотр таких детей каждые 3—4 мес [13], а то и чаще (по показаниям).

Выявлены лабораторные и инструментальные изменения, являющиеся прогностически неблагоприятными факторами развития увеита у детей. В зарубежной литературе они получили название биомаркеров. Так, A. J. Hasnoot и соавт. подтвердили, что повышенная СОЭ является предиктором увеита при олигоарткулярном и полиарткулярном серонегативном варианте ЮИА [14]. Весьма интересное исследование для выбора патогенетической терапии проведено V. K. Ayuso и соавт. Они описали гистопатологические и иммуногистохимические особенности образцов радужки детей, перенесших плановую трабулэктомию и периферическую иридэктомию [15]. При гистологическом исследовании материала при ЮИА-ассоциированном увеите были выявлены плазматические клетки. Эти результаты имеют важное значение для стратегии лечения, направленной на В-клетки.

Весьма перспективным в направлении поиска лабораторных прогностических биомаркеров развития увеита у детей с ЮИА является исследование содержания в сыворотке крови белка S100, который представляет собой сложное соединение белковой природы, присутствующее во многих органах (коже, печени, почках, сердце, нервной системе и др.). Его основная особенность заключается в способности связывать кальций и за счет этого влиять на многие процессы, происходящие в организме. Этот белок необходим для нормальной работы клеток органов и тканей, но самое большое содержание S100 выявлено в клетках головного мозга. Исследование группы белков S100 является ценным у пациентов с воспалительными заболеваниями и аллергией. При остром воспалении, как правило, повышаются уровни S100A8, S100A9 и/или S100A12. Эти белки считаются неспецифическими маркерами активации фагоцитов (клеток, уничтожающих бактерии и вирусы), поэтому определение значений S100A8/A9 и S100A12 с другими маркерами того или иного заболевания повышает диагностическую точность. K. Walscheid и соавт. сообщили об увеличении уровней протеина S100, а имен-

но его подтипов S100A8/A9 и S100A12 как в сыворотке крови, так и в слезной жидкости у детей с аутоиммунным увеитом [16]. Авторы делают заключение о том, что повышение S100A8/A9 и S100A12, вероятно, не является специфическим для заболевания, скорее, это общий признак продолжающегося воспаления, связанного с активированными нейтрофилами. Повышенные уровни S100 в сыворотке крови, специфичные для фагоцитов, могут быть потенциальным биомаркером воспаления глаз при неактивном артрите.

В другом исследовании изучали слезную жидкость и парную сыворотку у детей с ЮИА и увеитом [17]. Было обнаружено снижение внутриглазных уровней IL-29/IFN- λ 1 в слезной жидкости у детей с увеитом, но не в сыворотке, что указывает на потенциальную разницу в местных воспалительных механизмах. Сообщается об увеличении количества антител к антигену около 70 кДа с мелкой крапчатостью (DFS70) при ЮИА с увеитом и при идиопатическом увеите у 10,5 и 14,3% детей соответственно и у 11,5% в сочетании [18]. При этом частота их обнаружения была достоверно выше по сравнению с детьми с ЮИА без увеита (1,6%). Авторы делают вывод о том, что открытие биомаркеров, которые помогают в скрининге, мониторинге активности заболевания и целенаправленном лечении увеита, может улучшить окончательные результаты лечения. Описаны различия в эпидемиологии увеита в зависимости от географического положения. Приблизительно у 8% афроамериканских детей с ЮИА развивается увеит [19]. Кроме того, у детей данной расовой группы в среднем в 3 раза больше глазных осложнений по сравнению с европеоидной расой ($p < 0,01$). У афроамериканцев риск слепоты повышен в 30 раз ($p < 0,001$).

К биологическим маркерам негативного прогноза относят повышение внутриглазного давления, которое по данным S. Kothari и соавт. является маркером тяжелого течения увеита [20].

Существуют проблемы дифференциальной диагностики увеитов, поиска причин заболевания [21], прежде всего касающиеся отличия инфекционного и аутовоспалительного процесса. Среди инфекционных причин следует провести диагностический поиск с туберкулезной инфекцией, выполнить серологические тесты для диагностики лепры, сифилиса, рикетсиоза, токсоплазмоза и токсокароза, поиск маркеров

лептоспирозной инфекции, болезни Лайма, герпетической инфекции и ряда других инфекций с учетом эпидемиологической обстановки. Для уточнения причины неинфекционного увеита требуется проведение ряда иммунологических исследований: определение антинуклеарных антител (ANA), ревматоидного фактора, антициклического цитрулинового полипептида (AntiCCP), антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA), типирование антигенов гистосовместимости (HLA).

ANA представляют собой специфическую группу антител к ядерным и цитоплазматическим структурам клеток. ANA-тестирование с помощью иммунофлюоресценции или иммуноферментного анализа является стандартным методом и используется в качестве скринингового теста для диагностики аутоиммунных заболеваний. Тест ANA имеет почти 100 % чувствительность для диагностики системной красной волчанки, но может быть положительным и при других системных аутоиммунных заболеваниях, при вирусных инфекциях и даже у здоровых людей. Поэтому в случае положительного результата ANA необходимо проведение дополнительного тестирования на антитела против двухцепочечной ДНК и поиск антител к специфическим экстрагируемым ядерным антигенам, таким как анти-Ro (также называемые анти-SSA), анти-La (также называемые анти-SSB), анти-Sm, анти-RNP. Титр 1 : 160 и более считается значимым для диагностики заболеваний соединительной ткани. Было показано, что широкое тестирование пациентов с увеитом на ANA имеет низкую прогностическую ценность и составляет 0,6—2,9 % в различных исследованиях. Поэтому тестирование ANA должно быть проведено у пациентов со специфическими признаками и симптомами СКВ. Васкулит сетчатки у пациентов с СКВ коррелирует с активностью системного заболевания и может указывать на неадекватную терапию заболевания [22].

Ревматоидный фактор (РФ) представляет собой класс иммуноглобулинов, которые имеют разные изотипы и определяются как антитела, направленные против С-концевого домена тяжелой цепи (фрагмент Fc) иммуноглобулина. Наиболее часто наблюдается изотип IgM. Высокий уровень РФ обычно связан с системными аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, СКВ, смешанное за-

болевание соединительной ткани и синдром Шегрена. Однако РФ может быть обнаружен у пациентов с инфекциями, хроническими заболеваниями, а также у здоровых людей. Высокие титры РФ при ЮИА связаны с более агрессивным течением суставного синдрома и увеличением частоты внесуставных проявлений, в том числе поражений глаз, которые также могут быть начальным проявлением заболевания [23]. Следует отметить, что риск развития переднего увеита у пациентов с РФ-положительным полиартикулярным ЮИА менее выражен, чем другие варианты ЮИА. РФ редко выявляется на ранних стадиях заболевания и не специфичен для ЮИА, поэтому тестирование на антициклический цитрулиновый пептид (AntiCCP) может способствовать более ранней и точной диагностике.

Цитруллин является атипичной аминокислотой в воспаленной синовиальной оболочке суставных поверхностей у пациентов с ЮИА, и это приводит к выработке антител к цитрулиновым белковым антигенам. AntiCCP в крови является более специфическим тестом на ЮИА, чем титр РФ, и может быть обнаружен еще до появления клинических симптомов ЮИА. Чувствительность и специфичность AntiCCP-положительности для диагностики ЮИА была установлена как 73,5 и 100 % соответственно [24]. Таким образом, AntiCCP-тестирование полезно, когда диагноз ЮИА еще не поставлен, особенно на ранних стадиях болезни. Доказано, что AntiCCP- и РФ-положительные пациенты с ЮИА имеют тенденцию к большему и худшему поражению глаз.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) являются специфическими IgG-аутоантителами к антигенам цитоплазмы нейтрофилов и лизосом моноцитов: антитела к миелопероксидазе (MPO-ANCA), к протеиназе-3 (PR3-ANCA) [25]. ANCA-ассоциированные васкулиты (AAB) представляют собой группу системных заболеваний, которые в первую очередь поражают мелкие и средние сосуды с мультисистемным поражением, включая глаза. Частота поражения глаз при AAB в разных исследованиях достигает 70 %. Нередко воспаление глаз является начальным проявлением заболевания. Таким образом, у пациентов со склеритом, воспалением орбиты, ретинальным или орбитальным васкулитом, которые характерны для данного системного заболевания,

следует провести скрининг на ANCA. Специфичность ANCA является прогностическим фактором для ответа на лечение и возможен долгосрочный прогноз, поэтому их определение является важным у данного контингента больных [26].

Многочисленные заболевания, особенно иммуноопосредованные, связаны с определенными аллелями системы гистосовместимости HLA. Однако HLA-типирование имеет ограниченную полезность для диагностики увеита и рутинный скрининг не рекомендуется по причине слабой ассоциации между патологией глаза и частотой данного HLA набора антигенов [27]. Тем не менее тестирование на HLA-B27 включено в диагностический алгоритм для пациентов с острым передним увеитом, так как это может помочь идентифицировать сущность увеита, выявить ранее не диагностированную системную ассоциацию заболеваний. Пациенты с HLA-B27 с ассоциированным увеитом обычно имеют рецидивирующий, острый, односторонний негранулематозный передний увеит. Приблизительно у 50—75 % пациентов с острым передним увеитом и HLA-B27 отмечается ассоциированная связь с спондилоартропатиями [28]. Острый передний увеит достоверно чаще встречается у HLA-B27-положительных, чем у HLA-B27-отрицательных пациентов с анкилозирующим спондилитом. Обнаружена взаимосвязь между аллелями HLA-DQ и HLA-DR среди больных с тубулоинтерстициальным нефритом и увеитом [29].

Первоначально, среди лечебных мероприятий у детей с увеитом иммунопатологической природы необходимо исключить другие причины внутриглазного воспаления — бактериальную или вирусную природу заболевания, что требует предварительного проведения курса антибактериальной или противовирусной терапии. Данное лечение проводится офтальмологом согласно клиническим протоколам обследования и лечения. В последующем с учетом патогенеза, активности заболевания и выраженности внеглазных проявлений заболевания необходимо проведение системной иммуносупрессивной терапии, которую может назначить педиатр-кардиоревматолог. В настоящее время с данной целью применяются препараты различных групп: глюкокортикоиды, метотрексат, микофенолата мофетил. Следует отметить длительность терапии, которая составляет не менее 1 года [30]. В случае недостаточной эф-

фективности и/или плохой переносимости данных препаратов и их возможных комбинаций в лечении увеитов при системных заболеваниях соединительной ткани используют генно-инженерные биологические препараты [31]. Многие исследования, проведенные в последние годы, демонстрируют наибольшую эффективность при аутоиммунных увеитах использования моноклональных антител к TNF- α [32]. К настоящему времени адалимумаб официально одобрен в США и Европе для лечения неинфекционного увеита, который также применяется у данного контингента в республике. Из препаратов, которые зарегистрированы в стране и могут быть использованы, следует отметить моноклональные антитела к CD-20 В-лимфоцитов — препарат «Ритуксимаб» [33], моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6 — препарат «Тоцилизумаб» [34].

L. A. Henderson и соавт. изучили данные из регистра Альянса исследований детского артрита и ревматологии (CARRA), регистра пациентов с ревматическими заболеваниями у детей в Северной Америке [35]. Из 646 детей с ЮИА-ассоциированным увеитом и 92 детей с идиопатическим увеитом 80 % в обеих группах лечили болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами и около 50 % — биологическим препаратом. Метотрексат был наиболее распространенным иммуносупрессивным средством (76 %) с равным использованием перорального и подкожного введения, а 53 % детей нуждались в проведении биологической терапии. Они получали инфликсимаб (36 детей), адалимумаб (18), голимумаб (1). Кроме того, 6 детей нуждались в нескольких биологических препаратах. Таким образом, авторы пришли к мнению, что дети с увеитом нуждаются в иммуносупрессивной терапии, причем большей половине из них показаны биопрепараты.

Дискутабельным является вопрос о времени начала применения и показаниях к применению моноклональных антител к TNF- α у пациентов данной группы. Такое исследование было проведено С. McCracken и соавт. у 46 детей, получавших базисную терапию метотрексатом по поводу увеита (36 случаев, связанных с ЮИА, и 10 — идиопатические увеиты). Прием метотрексата был начат в среднем через 5 мес после постановки диагноза, а применение моноклональных антител к TNF- α — через 43 мес.

На основании полученных данных авторы пришли к выводу о необходимости более раннего применения у детей с идиопатическим артритом и у лиц мужского пола на ранних этапах развития заболевания препаратов моноклональных антител к TNF- α [36].

Особую трудность представляет лечение увеитов, рефрактерных к биологическим препаратам из группы моноклональных антител к TNF- α . В литературе описаны противоречивые данные об эффективности применения в этом случае биологических препаратов из других групп. В случаях, требующих эскалации терапии, нет крупных исследований, которые могли бы помочь в выборе препарата. Существуют небольшие единичные наблюдения. Было показано, что абатацепт эффективен в ряде случаев у детей с ЮИА-ассоциированным увеитом. С. Tarpeiner и соавт. ретроспективно описали неустойчивый ответ на ежемесячное введение абатацепта (10 мг/кг, максимум 750 мг) у 21 ребенка с тяжелой, хронической и рефрактерной формой заболевания, получавших стероиды, метотрексат и моноклональное антитело к TNF- α [37]. При этом 10 пациентов не ответили на применение абатацепта и имели упорно активный увеит. Из 11 с ответом у 8 детей случился рецидив. Кроме того, было 3 пациента с впервые возникшими глазными осложнениями и 5 с прогрессированием ранее существовавшей катаракты. Значимого улучшения остроты зрения не наблюдалось. Таким образом, абатацепт оказался малоэффективным при хроническом рефрактерном тяжелом увеите. В качестве альтернативы Е. Marrani и соавт. сообщили об успешном применении абатацепта у 3 детей с идиопатическим увеитом, наблюдаемых в течение 18—42 мес [38]. Все прекратили прием системных стероидов, но 2 ребенка нуждались в постоянном приеме метотрексата.

Более эффективным терапевтическим эффектом обладает ритуксимаб, представляющий собой анти-CD20 В-клеточное моноклональное антитело. Об этом свидетельствуют результаты исследования Е. Miseroschi и соавт. [39], которые обследовали 5 пациентов с тяжелым и длительным олигоартикулярным вариантом ЮИА с увеитом, получавших кортикостероиды, метотрексат и/или циклоспорин, одно моноклональное антитело к TNF- α и/или абатацепт. С целью купирования актив-

ности процесса вводили ритуксимаб. Для лечения активного артрита и/или увеита ритуксимаб назначали по 1000 мг в 1-е и 14-е сутки и через 6 мес, если это было необходимо. Пациенты были в возрасте 16—34 лет, с осложнениями переднего и заднего увеита и средней продолжительностью болезни $17,7 \pm 5,6$ года. При последнем осмотре (среднее время наблюдения $44,75 \pm 4,9$ мес) у всех пациентов отмечена ремиссия, улучшение наблюдалось через 4 мес после первой инфузии. Применение системных кортикостероидов было прекращено у 6 пациентов, а дозы других иммунодепрессантов были снижены, при этом только 2 пациента использовали еженедельный прием метотрексата. Таким образом, ритуксимаб может быть альтернативным вариантом лечения длительно текущего тяжелого рефрактерного увеита.

В отдельных случаях наблюдалось возникновение увеита во время лечения ЮИА при проведении иммуносупрессивной терапии. Так, I. Foeldvari и соавт. проанализировали количество случаев увеита во время лечения ЮИА при проведении базисной терапии метотрексатом. В исследовании была использована система регистрации нежелательных явлений Немецкого регистра биологических препаратов в детской ревматологии (BIKER) [40]. У пациентов, получавших метотрексат и биологический препарат, было меньше случаев увеита по сравнению с пациентами, получавшими только один биологический препарат. С. Tarpeiner и соавт. изучали влияние метотрексата на возникновение увеита в когорте из 3512 пациентов с ЮИА, у 431 ребенка из них развился увеит [41]. У детей, получавших метотрексат на ранних стадиях ЮИА, был снижен риск развития увеита ($p < 0,001$), при этом наибольший эффект наблюдался при комбинированном применении моноклонального антитела к TNF- α и метотрексата ($p < 0,001$).

В настоящее время оптимальная продолжительность терапии увеита практически неизвестна, поэтому дискуссионной проблемой остается длительность проводимой терапии увеита и связанный с этим возможный риск рецидива заболевания. Лечение метотрексатом рекомендуется в течение не менее 3 лет с отсроченной отменой у детей младшего возраста, поскольку частота рецидивов увеита у этого контингента высока. Так, М. А. Lerman и соавт.

обследовали 19 детей с неинфекционным увеитом, прекративших лечение TNF- α с целью выявления причин, связанных с риском рецидива увеита [42]. В среднем дети получали препарат на протяжении 1,73 [0,25—2,15] года. При этом авторы отметили неэффективность терапии адалимумабом по сравнению с инфликсимабом ($p=0,01$), а также у детей старшего возраста по сравнению с младшими на момент постановки диагноза увеита ($p=0,03$). Частота неудач не была связана с дополнительной иммуномодулирующей терапией, продолжительностью лечения, полом, расой, диагнозом, временем от постановки диагноза до начала лечения или тяжестью увеита в начале лечения. Вероятность рецидива увеита после отмены TNF- α оценивалась у 18 % пациентов через 3 мес, у 38 % через 6 мес и у 55 % через 9 мес. Таким образом, дети младшего возраста при постановке диагноза и лечении инфликсимабом могут иметь лучший шанс на ремиссию. Однако другие исследования показали преимущество адалимумаба по сравнению с инфликсимабом [43]. Кроме того, у половины из них рецидив возник в течение 1 года после прекращения приема препарата.

В случае необходимости проводят хирургическое лечение с целью коррекции осложнений, таких как катаракта, вторичная глаукома, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки. При этом операции проводятся только на фоне длительной ремиссии и проведении базисной терапии [30, 31].

Исход увеита довольно подробно описан в литературе. В настоящее время актуальной является проблема оценки влияния болезни и лечения на повседневную жизнь ребенка. В основе данного подхода находится клиническое обследование глаз, в частности, острота зрения как показатель зрительной функции; количество клеток передней камеры по критериям стандартизации номенклатуры увеита (SUN) как показатель активности заболевания; наличие осложнений как показатель повреждения тканей [32]. Очень важным является мнение ребенка о заболевании и проводимом лечении, а также о последствиях инвалидности по зрению, то есть оценка качества жизни пациентом. В настоящее время проводится поиск педиатрических показателей для определения качества жизни, специфичных для зрения.

Контактная информация:

Строгий Владимир Владимирович — д. м. н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 29 614-11-55.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T. *Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140(3): 509—16.
2. Deschenes J., Murray Ph. I., Rao N. A., Nussenblatt R. B. *International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. Ocul. Immunol. Inflamm.* 2008; 16(1): 1—2.
3. Miller J. R., Hanumunthadu D. *Inflammatory eye disease: An overview of clinical presentation and management. Clin. Med. (Lond).* 2022; 22(2): 100—3.
4. Лисицына Т. А., Алекберова З. С., Давыдова Г. А. и др. *Современные представления о терапии увеитов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2020; 58(4): 428—36.
5. Edelsten C., Reddy M. A., Stanford M. R., Grahamet E. M. *Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135(5): 676—80.
6. Acharya N. R., Tham V. M., Esterberg E. et al. *Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(11): 1405—12.
7. Rahman N., Petrushkin H., Solebo A. L. *Paediatric autoimmune and autoinflammatory conditions associated with uveitis. Ther. Adv. Ophthalmol.* 2020; 12: 1—14.
8. Angeles-Han S. T., Rabinovich C. E. *Uveitis in children. Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28(5): 544—9.
9. Woreta F., Thorne J. E., Jabs D. A. et al. *Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Am J Ophthalmol.* 2007; 143(4): 647—55.
10. Giannini E. H., Malagon C. N., Van Kerckhove C. et al. *Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. J. Rheumatol.* 1991; 18(9): 1394—7.
11. Angeles-Han S. T., McCracken C., Yeh S. et al. *HLA Associations in a Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Uveitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(10): 6043—8.
12. Marrani E., Cimaz R., Lucherini O. M. et al. *The common NOD2/CARD15 variant P268S in patients with non-infectious uveitis: a cohort study. Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2015; 13(1): 38.
13. Ayuso K. V., de Boer J. H., Byers H. L. et al. *Intraocular biomarker identification in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54(5): 3709—37.
14. Haasnoot A. J., van Tent-Hoeve M., Wulffraat N. M. et al. *Erythrocyte sedimentation rate as baseline predictor for the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis. Am. J. Ophthalmol.* 2015; 159(2): 372—7.

15. Ayuso V. K., van Dijk M. R., de Boer J. H. Infiltration of Plasma Cells in the Iris of Children With ANA-Positive Anterior Uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(11): 6770—8.
16. Walscheid K., Heiligenhaus A., Holzinger D. et al. Elevated S100A8/A9 and S100A12 Serum Levels Reflect Intraocular Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Results From a Pilot Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(13): 7653—60.
17. Haasnoot A. J., Kuiper J. J., Hiddingh S. et al. Ocular Fluid Analysis in Children Reveals Interleukin-29/Interferon- γ as a Biomarker for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(7): 1769—79.
18. Schmeling H., Mahler M., Levy D. M. et al. Autoantibodies to Dense Fine Speckles in Pediatric Diseases and Controls. *J. Rheumatol.* 2015; 42(12): 2419—26.
19. Schwartz M. M., Simpson P., Kerr K. L., Jarvis J. N. Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. *J. Rheumatol.* 1997; 24(9): 1826—9.
20. Kothari S., Foster C. S., Pistilli M. The Risk of Intraocular Pressure Elevation in Pediatric Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology.* 2015; 122(10): 1987—2001.
21. Rathinam S. R., Tugal-Tutkun I., Agarwal M. et al. Immunological tests and their interpretation in uveitis. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68(9): 1737—48.
22. Gallagher K., Viswanathan A., Okhravi N. Association of systemic lupus erythematosus with uveitis. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(10): 1190—3.
23. Itty S., Pulido J. S., Bakri S. J. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor and ocular symptoms typical of rheumatoid arthritis. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2008; 106: 75—81; discussion 81—3.
24. El-Banna H., Jiman-Fatani A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and paraoxonase-1 polymorphism in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 379.
25. Scott D. G. I., Watts R. A. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17(5): 607—10.
26. Cornec D., Cornec-Le Gall E., Ferverza F. C., Specks U. ANCA-associated vasculitis-clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12(10): 570—9.
27. Zamecki K. J., Jabs D. A. HLA typing in uveitis: Use and misuse. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 149(2): 189—93.
28. Kopplin L. J., Mount G., Suhler E. B. Review for disease of the year: Epidemiology of HLA-B27 associated ocular disorders. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2016; 24(4): 470—5.
29. Levinson R. D., Park M. S., Ridders S. M. et al. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44(2): 653—7.
30. Del Giudice E., Simio C., Scala A. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the era of biological therapy: how the disease changed in more than 20 years of observation in a tertiary referral center in Rome (Italy). *Int. Ophthalmol.* 2022; 42: 775—84.
31. Angeles-Han S. T., Ringold S., Beukelman T. et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(6): 864—77.
32. Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T. Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140(3): 509—16.
33. Reininga J. K., Los L. I., Wulffraat N. M., Armbrust W. The evaluation of uveitis in juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients: are current ophthalmologic screening guidelines adequate? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26(2): 367—72.
34. Chia A., Lee V., Graham E. M., Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135(6): 757—62.
35. Henderson L. A., Zurakowski D., Angeles-Han S. T. et al. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14(1): 9.
36. McCracken C., Yeh S., Jenkins K. et al. Timing of infliximab and adalimumab initiation despite methotrexate in children with chronic non-infectious anterior uveitis. *Eye (Lond).* 2019; 33(4): 629—39.
37. Tappeiner C., Miserocchi E., Bodaghi B. et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2015; 42(4): 706—11.
38. Marrani E., Paganelli V., de Libero C. et al. Long-term efficacy of abatacept in pediatric patients with idiopathic uveitis: a case series. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253(10): 1813—6.
39. Miserocchi E., Modorati G., Berchicci L. et al. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2016; 100(6): 782—6.
40. Foeldvari I., Becker I., Homeff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67(11): 1529—35.
41. Tappeiner C., Schenck S., Niewerth M. et al. Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2016; 68(1): 46—54.
42. Lermann M. A., Burnham J. M., Chang P. Y. et al. Response of pediatric uveitis to tumor necrosis factor- α inhibitors. *J. Rheumatol.* 2013; 40(8): 1394—1403.
43. Simonini G., Taddio A., Cattalini M. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2013; 11: 16.
44. Cunningham E. T., Tabbara K. F., Zierhut M. Systemic Lupus Erythematosus and the Eye. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018; 26(8): 1143—5.
45. Dorner T., Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019; 393(10188): 2344—58.
46. Tugal-Tutkun I. Systemic vasculitis and the eye. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017; 29(1): 24—32.
47. Салугина С. О., Кузьмина Н. Н., Федоров Е. С. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. *Педиатрия.* 2012; 91 (5): 120—32.

REFERENCES

1. Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140(3): 509—16.
2. Deschenes J., Murray Ph. I., Rao N. A., Nussenblatt R. B. International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2008; 16(1): 1—2.
3. Miller J. R., Hanumunthadu D. Inflammatory eye disease: An overview of clinical presentation and management. *Clin. Med. (Lond).* 2022 ; 22(2): 100—3.
4. Lisicyna T. A., Alekberova Z. S., Davydova G. A. i dr. Current approaches to treatment of uveitis in immune-mediated inflammatory rheumatic disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2020; 58(4): 428—36. [(in Russian)]
5. Edelsten C., Reddy M. A., Stanford M. R., Grahame E. M. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135(5): 676—80.
6. Acharya N. R., Tham V. M., Esterberg E. et al. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(11): 1405—12.
7. Rahman N., Petrushkin H., Solebo A. L. Paediatric autoimmune and autoinflammatory conditions associated with uveitis. *Ther. Adv. Ophthalmol.* 2020; 12: 1—14.
8. Angeles-Han S. T., Rabinovich C. E. Uveitis in children. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28(5): 544—9.
9. Woreta F., Thorne J. E., Jabs D. A. et al. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143(4): 647—55.
10. Giannini E. H., Malagon C. N., Van Kerckhove C. et al. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1991; 18(9): 1394—7.
11. Angeles-Han S. T., McCracken C., Yeh S. et al. HLA Associations in a Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(10): 6043—8.
12. Marrani E., Cimaz R., Lucherini O. M. et al. The common NOD2/CARD15 variant P268S in patients with non-infectious uveitis: a cohort study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2015; 13(1): 38.
13. Ayuso K. V., de Boer J. H., Byers H. L. et al. Intraocular biomarker identification in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54(5): 3709—37.
14. Haasnoot A. J., van Tent-Hoeve M., Wulffraat N. M. et al. Erythrocyte sedimentation rate as baseline predictor for the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 159(2): 372—7.
15. Ayuso V. K., van Dijk M. R., de Boer J. H. Infiltration of Plasma Cells in the Iris of Children With ANA-Positive Anterior Uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(11): 6770—8.
16. Walscheid K., Heiligenhaus A., Holzinger D. et al. Elevated S100A8/A9 and S100A12 Serum Levels Reflect Intraocular Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Results From a Pilot Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(13): 7653—60.
17. Haasnoot A. J., Kuiper J. J., Hiddingh S. et al. Ocular Fluid Analysis in Children Reveals Interleukin-29/Interferon- γ as a Biomarker for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(7): 1769—79.
18. Schmeling H., Mahler M., Levy D. M. et al. Autoantibodies to Dense Fine Speckles in Pediatric Diseases and Controls. *J. Rheumatol.* 2015; 42(12): 2419—26.
19. Schwartz M. M., Simpson P., Kerr K. L., Jarvis J. N. Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. *J. Rheumatol.* 1997; 24(9): 1826—9.
20. Kothari S., Foster C. S., Pistilli M. The Risk of Intraocular Pressure Elevation in Pediatric Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology.* 2015; 122(10): 1987—2001.
21. Rathinam S. R., Tugal-Tutkun I., Agarwal M. et al. Immunological tests and their interpretation in uveitis. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68(9): 1737—48.
22. Gallagher K., Viswanathan A., Okhravi N. Association of systemic lupus erythematosus with uveitis. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(10): 1190—3.
23. Itty S., Pulido J. S., Bakri S. J. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor and ocular symptoms typical of rheumatoid arthritis. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2008; 106: 75—81; discussion 81—3.
24. El-Banna H., Jiman-Fatani A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and paraoxonase-1 polymorphism in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 379.
25. Scott D. G. I., Watts R. A. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17(5): 607—10.
26. Comec D., Comec-Le Gall E., Fervenza F. C., Specks U. ANCA-associated vasculitis-clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12(10): 570—9.
27. Zamecki K. J., Jabs D. A. HLA typing in uveitis: Use and misuse. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 149(2): 189—93.
28. Kopplin L. J., Mount G., Suhler E. B. Review for disease of the year: Epidemiology of HLA-B27 associated ocular disorders. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2016; 24(4): 470—5.
29. Levinson R. D., Park M. S., Rikkers S. M. et al. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44(2): 653—7.
30. Del Giudice E., Simio C., Scala A. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the era of biological therapy: how the disease changed in more than 20 years of observation in a tertiary referral center in Rome (Italy). *Int. Ophthalmol.* 2022; 42: 775—84.
31. Angeles-Han S. T., Ringold S., Beukelman T. et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(6): 864—77.
32. Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T. Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140(3): 509—16.
33. Reininga J. K., Los L. I., Wulffraat N. M., Armbrust W. The evaluation of uveitis in juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients: are current ophthalmologic screening guidelines adequate? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26(2): 367—72.

34. Chia A., Lee V., Graham E. M., Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135(6): 757—62.
35. Henderson L. A., Zurakowski D., Angeles-Han S. T. et al. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14(1): 9.
36. McCracken C., Yeh S., Jenkins K. et al. Timing of infliximab and adalimumab initiation despite methotrexate in children with chronic non-infectious anterior uveitis. *Eye (Lond).* 2019; 33(4): 629—39.
37. Tappeiner C., Miserocchi E., Bodaghi B. et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2015; 42(4): 706—11.
38. Marrani E., Paganelli V., de Libero C. et al. Long-term efficacy of abatacept in pediatric patients with idiopathic uveitis: a case series. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253(10):1813—6.
39. Miserocchi E., Modorati G., Berchicci L. et al. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2016; 100(6): 782—6.
40. Foeldvari I., Becker I., Horneff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67(11): 1529—35.
41. Tappeiner C., Schenck S., Niewerth M. et al. Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2016; 68(1): 46—54.
42. Lermann M. A., Burnham J. M., Chang P. Y. et al. Response of pediatric uveitis to tumor necrosis factor- α inhibitors. *J. Rheumatol.* 2013; 40(8): 1394—1403.
43. Simonini G., Taddio A., Cattalini M. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting antiTNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2013; 11:16.
44. Cunningham E. T., Tabbara K. F., Zierhut M. Systemic Lupus Erythematosus and the Eye. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018; 26(8): 1143—5.
45. Dorner T., Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019; 393(10188): 2344—58.
46. Tugal-Tutkun I. Systemic vasculitis and the eye. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017; 29(1): 24—32.
47. Salugina S. O., Kuz'mina N. N., Fedorov E. S. Anti-inflammatory syndromes — a “new” multidisciplinary problem in pediatrics and rheumatology. *Pediatrics.* 2012; 91(5): 120—32. [(in Russian)]

Поступила 16.05.2022.

Принята к печати 21.06.2022.

ПОДПИСКА 2023

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Началась подписка
на журнал “Здравоохранение” на 1-е полугодие 2023 года.

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

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

Подписные индексы:

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

Не забудьте своевременно оформить подписку!

ОСЛОЖНЕНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ ПЛАСТИКИ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²РНПЦ детской хирургии, Минск, Беларусь

Цель. Проанализировать и систематизировать современные данные иностранной литературы за последние годы по диагностике, лечению и реабилитации пациентов после первичной пластики пищевода по поводу атрезии в отдаленном периоде.

Совершенствование хирургических методов коррекции, а также успехи в неонатальной интенсивной терапии улучшили результаты лечения атрезии пищевода (АП), что привело к увеличению выживаемости новорожденных, которая в настоящее время превышает 90 %. На современном этапе развития хирургии операцией выбора при отсутствии тяжелых пороков развития является наложение первичного анастомоза «конец в конец» между двумя сегментами пищевода. При наличии непреодолимого диастаза между сегментами пищевода восстанавливается в несколько этапов: наложение шейной эзофагостомы с дальнейшим выполнением отсроченного анастомоза или созданием искусственного пищевода. Также применяют различные методы удлинения сегментов пищевода для наложения прямого анастомоза.

Поэтому в последние годы в центре внимания детских хирургов находятся ранние и поздние осложнения, возникающие после успешной первичной пластики АП, при этом увеличивается число исследований, изучающих последствия длительного воздействия этих осложнений в раннем возрасте у взрослых пациентов. Основными осложнениями, возникающими в послеоперационном периоде первичной пластики пищевода, являются несостоятельность анастомоза, стеноз пищевода в зоне анастомоза, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение моторики пищевода, дисфагия, эозинофильный эзофагит, пищевод Барретта. Осложнения в отдаленном периоде являются сложной и неизученной проблемой после первичной пластики АП.

Заключение. У пациентов после эзофаго-эзофагоанастомоза при АП не происходит полное восстановление его функции. Существенная частота различных осложнений после первичной пластики пищевода, которая наблюдается у этих пациентов, побуждает детских хирургов к поиску новых методов ранней диагностики, лечения и профилактики нарушения функции пищевода. Необходимы дальнейшие исследования с разработкой более эффективной стратегии, которая поможет выявлять осложнения на ранних стадиях, что сможет помочь в реабилитации и социальной адаптации этих пациентов.

Ключевые слова: дети, атрезия пищевода, первичная пластика, стеноз анастомоза, гастроэзофагеальный рефлюкс, эозинофильный эзофагит, пищевод Барретта.

Objective. To analyze and systematize modern data of foreign literature in recent years on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients after primary esophagoplasty for atresia in the long-term.

The improvement of surgical methods of correction, as well as advances in neonatal intensive care have improved the results of treatment of this pathology, which has led to an increase in the survival rate of newborns, which currently exceeds 90 %. At the current stage of surgery the operation of choice in the absence of severe malformations is the primary application of end-to-end anastomosis between two segments of the esophagus. In the presence of insurmountable diastasis between segments the esophagus is restored in several stages: application of cervical esophagostomy with further performance of delayed anastomosis or creation of artificial esophagus. Various methods of lengthening esophageal segments for direct anastomosis are also used.

Therefore, in recent years, the focus of pediatric surgeons has been on early and late complications arising after successful primary esophageal atresia plastic surgery, at the same time the number of studies examining the effects of long-term exposure to these complications at an early age in adult patients is increasing. The main complications arising in the postoperative period of primary esophageal plastic surgery are: anastomotic dehiscence, esophageal stenosis in the anastomosis zone, gastroesophageal reflux, disorders of esophageal motility, dysphagia, eosinophilic esophagitis, Barrett esophagus. Complications in the long-term are a complex and unexplored problem after primary esophagoplasty.

Conclusion. Patients with esophageal atresia after esophago-esophagoanastomosis do not have full recovery of esophageal function. The significant incidence of various complications after primary esophageal plastic surgery, which is observed in these patients, prompts pediatric surgeons to search for new methods of early diagnosis, treatment and prevention of esophageal dysfunction. Further research is needed to develop a more effective strategy to help detect complications early, which can help in the rehabilitation and social adaptation of these patients.

Key words: children, esophageal atresia, primary plastic surgery, anastomosis stenosis, gastroesophageal reflux, eosinophilic esophagitis, Barrett's esophagus.

Атрезия пищевода (АП) является наиболее распространенной врожденной аномалией пищевода, а ее хирургическое лечение большинством врачей признается одним из наиболее сложных в детской хирургии. По данным опубликованных исследований у новорожденных эта патология встречается с частотой 1 : 2500 — 1 : 4000 [1—6, 8—10, 12, 13, 15—19, 21—25, 27, 30—36, 40, 45, 46, 49, 50]. Являясь сложным пороком развития, АП более чем в 50 % случаев ассоциируется с другими врожденными аномалиями [1]. На данный момент хорошо изучены и описаны такие комбинации пороков развития, как VACTERL и CHARGE [58, 59].

В настоящее время остаются актуальными вопросы, касающиеся диагностики и методов хирургической коррекции. На современном этапе развития хирургии операцией выбора при отсутствии тяжелых пороков развития является наложение первичного анастомоза «конец в конец» между двумя сегментами пищевода. При наличии непреодолимого диастаза между сегментами пищевода восстанавливают в несколько этапов: наложение шейной эзофагостомы с дальнейшим выполнением отсроченного анастомоза или созданием искусственного пищевода. Также применяют различные методы удлинения сегментов пищевода для наложения прямого анастомоза [54—57].

В большинстве случаев предпочтение отдается именно первичной пластике пищевода. Стандартное открытое хирургическое вмешательство с торакотомией описано W. J. Teague и J. Karpelowsky и практически не изменилось за последние 60 лет [28]. Однако традиционная открытая хирургия имеет много недостатков, таких как длинный разрез и значительное повреждение грудной стенки, возможное возникновение в будущем деформации и асимметрии грудной клетки, сращения ребер, сколиоза и дисплазии мышц грудной клетки [34]. Благодаря достижениям в области эндохирургических технологий стало возможным использование для коррекции торакоскопической хирургии. Такое малоинвазивное вмешательство обеспечивает лучший косметический результат, отличную визуализацию и сводит к минимуму поздние осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата, связанные с открытой хирургией, и сокращает время пребывания в стационаре [20, 29, 34].

Совершенствование хирургических методов коррекции, а также успехи в неонатальной интенсивной терапии улучшили результаты лечения данной патологии, что привело к увеличению выживаемости новорожденных, которая в настоящее время превышает 90 % [13]. Смертность от этой патологии минимальная и ограничивается лишь случаями с сопутствующей угрожающей жизни патологией. Поэтому в последние годы в центре внимания детских хирургов находятся ранние и поздние осложнения, возникающие после успешной первичной пластики АП, при этом увеличивается число исследований, направленных на изучение последствий длительного воздействия этих осложнений в раннем возрасте у взрослых пациентов [2, 4].

Основными осложнениями, возникающими в послеоперационном периоде первичной пластики пищевода, являются несостоятельность анастомоза, стеноз пищевода в зоне анастомоза, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение моторики пищевода [1].

Стеноз пищевода в зоне анастомоза

Стриктуры анастомоза являются наиболее частой причиной повторных операций у детей после первичной пластики пищевода.

Частота возникновения этого осложнения, по данным разных авторов, составляет около 40 % [2, 6—8, 10, 16, 18, 22, 40]. В качестве факторов риска возникновения стриктуры анастомоза авторы указывают плохую технику наложения анастомоза, несостоятельность швов анастомоза в раннем послеоперационном периоде, наложение анастомоза с натяжением, наличие внутриутробной и внутрибольничной инфекции [1, 5, 19, 26]. Возникновение стеноза анастомоза чаще встречается у пациентов с большим диастазом между сегментами пищевода, это, как полагают авторы, связано с тем, что пищевод восстанавливается под натяжением [1]. Несмотря на то что в одном из опубликованных исследований была установлена связь между проведением торакоскопической первичной пластики пищевода и повышенным риском возникновения стриктуры анастомоза (16,3 % при открытой хирургии против 40 % при торакоскопической) [19], большинство исследований не выявило достоверной разницы в развитии послеоперационных стриктур между торакотомией и торакоскопией [29, 31—34].

Стриктурой принято считать сужение просвета более чем на 50 % либо сужение,

обнаруживаемое при контрастировании или эзофагоскопии в сочетании с симптомами нарушения питания [10]. В некоторых случаях обнаружение легкого рентгенологического сужения на контрастной эзофагограмме может не иметь клинического значения для врача или пациента, который может удовлетворительно глотать [1]. Лечение стеноза анастомоза может потребовать последовательных эндоскопических дилатаций под наркозом. Большинство стриктур хорошо реагируют на повторные расширения с помощью бужей или гидростатических баллонов. Чаще всего дилатацию проводят в течение первых 2 лет жизни [23—26]. В среднем необходимо проведение 3 дилатаций [6]. Резекция стриктуры с последующим первичным анастомозом или замена пораженного пищевода трансплантатом остаются вариантами лечения стриктуры, невосприимчивой ко всем другим видам лечения. Исследование, недавно проведенное в Соединенном Королевстве, показало, что следует рассмотреть резекцию стриктуры анастомоза после первичной пластики пищевода, если требуется более 10 баллонных дилатаций [6].

Эффективность вспомогательных методов расширения, таких как местная инъекция стероидов, местное применение митомицина С и применение пищеводных стентов, изучена недостаточно [23—25].

Имеются данные об использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП) для защиты пищевода от кислотного гастроэзофагеального рефлюкса в попытке снизить риск развития стриктуры анастомоза [26, 36]. Несколько исследователей пытались изучить профилактический эффект противокислотных препаратов на образование послеоперационных стриктур, однако каждый результат был совершенно разным [5]. Поэтому доказательства защитного действия ИПП противоречивы.

Знание о развитии такого осложнения первичной пластики пищевода, как стриктура анастомоза, необходимо при консультации родителей относительно прогноза и возможной необходимости в проведении дилатаций в послеоперационном периоде.

Нарушение перистальтики пищевода. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Дисфагия. Эозинофильный эзофагит

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) — чрезвычайно распространенное среди младен-

цев осложнение в послеоперационном периоде первичной пластики пищевода. Встречаемость выраженного рефлюкса у пациентов с АП колеблется в пределах от 40 до 70 % [2—7, 11, 13, 14, 40—42].

Долгое время ведутся споры о том, является ли нарушение перистальтики пищевода врожденным или приобретенным. Пациенты с АП подвергаются повышенному риску ГЭР из-за врожденного дефекта двигательной функции пищевода, структурных дефектов, а также из-за возможного повреждения блуждающего нерва во время операции [2, 5, 41]. У таких детей может наблюдаться аномальное внутриутробное развитие мезентериального сплетения пищевода с уменьшением или отсутствием интерстициальных клеток Кахала [41, 42]. Это приводит к нарушению перистальтики и функции нижнего пищеводного сфинктера. Кроме того, наблюдается аномальное развитие гладкой мускулатуры пищевода. Структурный дефект у пациентов с АП, в частности при наличии большого диастаза между сегментами пищевода, заключается в потере некоторой функции антирефлюксного барьера после хирургической коррекции аномалии.

Осложнения, которые могут возникнуть в результате хронического ГЭР, включают дисфагию, эзофагит, пищевод Барретта, образование стриктур, аспирацию, нарушение физического развития ребенка и ухудшение качества жизни [1, 12, 41, 42]. Кроме этого, длительный ГЭР способствует рецидивирующим респираторным инфекциям и нарушению функции легких [1, 13]. К симптомам, по которым можно заподозрить ГЭР, можно отнести срыгивания, повторную рвоту, изжогу, острые или хронические респираторные нарушения [1, 13].

Диагностика. Диагноз устанавливают на основании данных эзофагоскопии и 24-часовой рН-метрии пищевода. Эндоскопическое исследование пищевода позволяет определить наличие ГЭР, неэффективность лечения и возникновение осложнений ГЭР, таких как эрозивный эзофагит, стриктуры и пищевод Барретта. По мнению экспертов, контрольная эндоскопия рекомендуется при прекращении терапии ИПП, в возрасте до 10 лет и при переходе во взрослую жизнь [41, 42]. При 24-часовой рН-метрии клинически значимым считается рН менее 4. Индекс рефлюкса (RI) определяется как процент продолжительности исследования, при

котором рН менее 4. Верхний предел нормы RI составляет 7 %, RI между 3 и 7 % указывает на неопределенный результат [41]. Этот метод обладает высокой чувствительностью и рекомендуется детям в возрасте 9—12 мес для выявления ГЭР [41].

Еще одним методом диагностики ГЭР является многоканальная внутрипросветная импеданс-рН-метрия. Возможности этой методики включают в себя определение направления движения (антероградное или ретроградное), тем самым различая рефлюкс и глотание, диагностику состояния внутрипищеводного содержимого и определение высоты рефлюкса. Двойной рН-многоканальный внутрипросветный импеданс (рН-MII) дополнительно способен различать эпизоды кислотного и не кислотного рефлюкса [41]. Исследования показали, что пациенты с АП, протестированные с помощью рН-MII, дают положительный результат SI значительно чаще, чем при тестировании только с помощью рН-зонда [41].

Также рН-MII можно использовать для количественной оценки частоты «высокого рефлюкса» или доли рефлюкса, достигающего проксимального отдела пищевода [41]. Пациенты с АП часто испытывают респираторные осложнения, связанные с ГЭР, такие как рецидивирующий бронхит, кашель, удушье, изжога и цианотические эпизоды [41]. Это может быть результатом траншеомалиции, дисфагии или ГЭР, достигающего проксимального отдела пищевода. рН-MII способен определять, коррелируют ли эти симптомы с рефлюксом, независимо от кислотности [41].

Лечение. Лечение ГЭР начинают с консервативных методов: рационального питания, изменения положения тела ребенка. Учитывая высокую частоту ГЭР и его осложнений в послеоперационном периоде хирургической коррекции АП, некоторые авторы рекомендуют лечение всех детей с АП ИПП в течение первого года жизни и последующее продолжение лечения на основе симптомов рефлюкса [41]. Однако имеющиеся в настоящее время доказательства эффективности ИПП оказались недостаточными [37, 38]. Кроме того, в публикациях нет единого мнения относительно оптимальной продолжительности медикаментозного лечения. Некоторые авторы рекомендуют продолжать принимать антирефлюксные препараты в течение как минимум 6—12 мес [37—39].

Вследствие измененного развития и анатомии пищевода пациенты с АП могут быть невосприимчивыми к медикаментозному лечению. При неэффективности медикаментозного лечения следует рассмотреть возможность фундопликации. Фундопликация может потребоваться пациентам с плохо контролируемым тяжелым ГЭР, при атрезии с большим диастазом между сегментами пищевода, пациентам с рефрактерными стриктурами анастомоза, постоянной рвотой, отставанием в физическом развитии, тяжелым эзофагитом и внепищеводными симптомами, связанными с ГЭР, включая цианотические приступы, повторную аспирацию и рецидивирующую пневмонию [41]. От 6 до 60 % пациентов с АП в конечном итоге подвергаются фундопликации [6—7, 11, 15, 16, 41].

Хирургические варианты лечения ГЭР включают лапароскопическую или лапаротомическую, частичную переднюю или заднюю фундопликацию [41]. Чаще всего проводят фундопликацию по Ниссену [1]. Преимуществом лапароскопической фундопликации является меньшее количество рвотных позывов и осложнений дыхательных путей после операции [36]. Как лапароскопическая фундопликация, так и открытая сопоставимы с точки зрения раневой инфекции и частоты повторных процедур [36].

Дисфагия

Дисфагия — распространенная проблема у детей после хирургического лечения АП [1—9, 12—14, 16, 40, 41]. Частота возникновения данного осложнения составляет 38—85 % [2, 3, 7, 9, 12, 13, 16, 36]. Дисфагия у многих детей может стать причиной развития приспособительного поведения при кормлении: обильное питье во время еды, избегание определенных продуктов, более медленный по сравнению с другими прием пищи [9, 12]. Кроме того, могут возникнуть серьезные последствия дисфагии, такие как нарушение физического развития ребенка и аспирация [9]. Данное осложнение может возникать в сочетании с ГЭР.

По данным Американской ассоциации речевого языка и слуха, детская дисфагия определяется как «трудности на любом этапе процесса кормления, начиная с приема пищи и жидкостей через рот и заканчивая поступлением пищи в желудок и кишечник» [9].

Диагностика. Первоначальную оценку дисфагии проводят с помощью обзорной рентгенограммы органов грудной клетки с контрастированием.

Это неинвазивный тест, который позволяет оценить стриктуры (анастомотические или пептические), рецидивирующие свищи или врожденный стеноз пищевода [41, 42]. Если при рентгенологическом исследовании трахеопищеводный свищ не обнаружен, следует провести эндоскопию. Дисфагия также может быть проявлением аспирации, для исключения этого следует провести видеофлюороскопическое исследование глотания (VFSS). Видеофлюороскопическое исследование глотания общепризнано как лучшее исследование для объективной оценки орофарингеальной фазы функции глотания [9]. Если результаты будут отрицательными, необходимо провести дальнейшее обследование с помощью манометрии пищевода. Исследования с использованием манометрии высокого разрешения (HREM) показывают, что почти все пациенты с АП имеют некоторую степень нарушения моторики пищевода: гипомоторика, включающая недостаточное количество перистальтических волн и/или низкую амплитуду волн, или аперистальтика в нижнем отделе пищевода [12]. Комбинированная импедансоманометрия является новым методом в оценке дисфагии, пока нет опубликованных данных о применении данного метода.

Кроме перечисленных методов, в одном современном исследовании дисфагии у детей, оперированных по поводу АП, распространенность и тяжесть дисфагии оценивали на основе функциональной шкалы перорального приёма (FOIS) [9].

Нарушение моторики пищевода — осложнение, недостаточно изученное и сохраняющееся во взрослом возрасте. Необходимо длительное наблюдение за пациентами после пластики пищевода для лучшего понимания долгосрочных последствий.

Эозинофильный эзофагит

Точная этиология и патогенез эозинофильного эзофагита (ЭЭ) еще до конца не изучены. В настоящее время общепризнано, что данное заболевание является результатом иммунного ответа Т-хелперных клеток 2-го типа, главную роль в котором играет эотаксин-3 — специфичный для эозинофилов фактор хемотаксиса [47].

В исследованиях отмечается, что ЭЭ чаще наблюдается у пациентов с атопией в анамнезе [43]. Более чем в 50 % случаев на момент постановки диагноза у пациентов наблюдалось сопутствующее атопическое состояние,

такое как бронхиальная астма, специфическая пищевая аллергия, экзема и аллергический ринит [43].

В последнее время увеличилось число публикаций на тему развития ЭЭ у детей с АП в анамнезе [43, 44, 47, 48, 50, 52, 53]. Исследования М. Gottrand и соавт. показали, что распространенность ЭЭ в разы выше у пациентов с АП в анамнезе [46]. Авторы объясняют эту взаимосвязь несколькими гипотезами. Во-первых, ГЭР (распространенное осложнение после коррекции АП) подвергает пищевод кислотно-пептическому повреждению, которое может нарушать барьерную функцию слизистой оболочки, что делает ее уязвимой к воздействию аллергенов. Эти процессы приводят к проникновению аллергенов в субэпителиальный слой и развитию эозинофильного воспаления. Во-вторых, нарушение моторики пищевода, как врожденное, так и послеоперационное, может привести к увеличению времени контакта пищи и слизистой оболочки пищевода. Это способствует хроническому раздражению и повышенной проницаемости слизистой оболочки для аллергенов с притоком эозинофильных и тучных клеток [48]. В своем исследовании А. Ramos и соавт. предположили возможную генетическую связь между АП и ЭЭ.

Эзофагит вследствие тяжелого эозинофильного воспаления приводит к пищеводной дисфункции — дисфагии или симптомам, напоминающим ГЭР. Сходство симптомов, наблюдаемых при ГЭР и эзофагите, затрудняет различие между ними в отсутствие эндоскопии, биопсии и мониторинга pH и приводит к постановке неверного или отсроченного диагноза. Большинство авторов [43] рекомендуют рассматривать ЭЭ у детей, имеющих симптомы ГЭР в послеоперационном периоде коррекции АП при неэффективности антирефлюксного лечения, нарастающей дисфагии и наличии рецидивирующих стриктур. Недиагностированный и длительно нелеченный ЭЭ из-за трансмурального воспаления пищевода может приводить к рецидивирующим стриктурам, требующим повторных дилатаций. Лечение эзофагита не только снижает количество внутриэпителиальных эозинофилов, но и улучшает симптомы ГЭР, снижает риск возникновения рецидивирующих стриктур и необходимость их расширения.

Учитывая значительное снижение симптомов рефлюкса после лечения эзофагита,

важно исключить ЭЭ с помощью эндоскопии и биопсии до рассмотрения вопроса о фундопликации у пациентов с АП [43]. По данным последних исследований, у детей с ЭЭ значительно чаще встречались симптомы рефлюкса, дисфагия, трахеомалация и «гипоксические приступы». Вследствие этого пациенты с эзофагитом переносили значительно больше операций, включая фундопликацию и аортопексию, по сравнению с пациентами без него. Это показывает важность исключения ЭЭ у пациентов с АП с «гипоксически-цианотическими приступами», прежде чем приступить к аортопексии или фундопликации, которые являются стандартными вариантами лечения такого состояния.

Диагностика. Согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации наличие как минимум в одном из осмотренных биоптатов пищевода более 15 эозинофилов и/или присутствие других эндоскопических признаков эозинофильного воспаления подтверждают диагноз ЭЭ. К эндоскопическим признакам эозинофильного воспаления относятся наличие поверхностного наслоения эозинофилов (определяется как преимущественное поверхностное распределение эозинофильного воспаления в верхней трети — половине эпителия), наличие микроабсцессов (определяются как скопление из 4 эозинофилов), дегрануляция эозинофилов, межклеточный отек, наличие гиперплазии базальной зоны (более 20 % от общей толщины эпителия на правильно ориентированных срезах), наличие удлинения сосочков более чем на две трети высоты эпителия, фиброз собственной пластинки (классифицированный как отсутствующий, минимальный, умеренный) [7]. К типичным признакам ЭЭ, выявляемым при эндоскопии, относят «пищеводные кольца», сужение калибра пищевода, утолщение и бледность слизистой с линейными бороздами и иногда белым налетом.

Лечение. По последним рекомендациям лечение ЭЭ у детей включает в себя на первом этапе диету, исключающую 6 продуктов, которые ассоциируются с ЭЭ (молочные продукты, соя, яйца, пшеница, арахис, рыба), и назначение ИПП на 2 мес с последующей эндоскопией пищевода. После проведения контрольной эндоскопии решается вопрос о назначении местных кортикостероидов (будесонид в суспензии). Стартовая доза для детей до 10 лет составля-

ет 1 мг/сут, старше 10 лет — 2 мг/сут в два приема.

Таким образом, эндоскопическое исследование пищевода в послеоперационном периоде имеет большое значение и должно быть проведено для выявления гистопатологических осложнений.

Пищевод Барретта

Учитывая высокую частоту развития ГЭР у пациентов с АП, в последнее время возникают опасения по поводу высокой распространенности желудочной или кишечной метаплазии, также называемой пищеводом Барретта, среди взрослого населения, имеющего в анамнезе данную аномалию развития. В своем исследовании A. Schneider и соавт. выявили, что пациенты с АП подвержены высокому риску развития пищевода Барретта [51—53]. Однако в данной статье эндоскопические ориентиры четко не описаны, и возникает вопрос, были ли эти ориентиры правильно интерпретированы. Это подчеркивает важность точного распознавания эндоскопических анатомических ориентиров в диагностике пищевода Барретта. Еще одно исследование, проведенное в Нидерландах, выявило увеличение распространенности пищевода Барретта в 4 раза у пациентов с АП по сравнению с пациентами без данного порока развития [51—53].

Таким образом, информация о распространенности пищевода Барретта у взрослого населения, оперированного в детстве по поводу АП, ограничена и требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, у пациентов после эзофагоэзофагоанастомоза при АП не происходит полное восстановление его функции. Существенная частота различных осложнений после первичной пластики пищевода, которая наблюдается у этих пациентов, побуждает детских хирургов к поиску новых методов ранней диагностики, лечения и профилактики нарушения функции пищевода. Необходимы дальнейшие исследования с разработкой более эффективной стратегии, которая поможет выявлять осложнения на ранних стадиях, что сможет помочь в реабилитации и социальной адаптации этих пациентов.

Контактная информация:

Белокая Анна Станиславовна — аспирант кафедры детской хирургии.
Белорусский государственный медицинский университет.
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 292-41-43.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. И. А.

Сбор и обработка материала: А. С. Б., А. И. Б.

Написание текста: А. С. Б.

Редактирование текста: В. И. А.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pinheiro P. F. M., Simoes e Silva A. C., Pereira R. M. Current knowledge on esophageal atresia. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(28): 3662—72.
2. Comella A., Tan Tanny S. P., Hutson J. M. et al. Esophageal morbidity in patients following repair of esophageal atresia: A systematic review. *J. Pediatr. Surg.* 2021; 56(9): 1555—63. doi:10.1016/j.jpedsurg.2020.09.010.
3. Connor M. J., Springford L. R., Kapetanakis V. V., Giuliani S. Esophageal atresia and transitional care d step 1: a systematic review and meta-analysis of the literature to dene the prevalence of chronic long-term problems. *Am. J. Surg.* 2015; 209(4): 747—59. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.019.
4. Holscher A. C., Laschat M., Choinitzki V. et al. Quality of Life after Surgical Treatment for Esophageal Atresia: Long-Term Outcome of 154 Patients. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2017; 27(5): 443—8. doi: 10.1055/s-0036-1597956. ISSN 0939-7248.
5. Okata Y., Maeda K., Bitoh Y. et al. Evaluation of the intraoperative risk factors for esophageal anastomotic complications after primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal stula. *Pediatr. Surg. Int.* 2016; 32(9): 869—73. doi: 10.1007/s00383-016-3931-0.
6. Friedmacher F., Kroneis B., Huber-Zeyringer A. et al. Postoperative Complications and Functional Outcome after Esophageal Atresia Repair: Results from Longitudinal Single-Center Follow-Up. *J. Gastrointest. Surg.* 2017; 21(6): 927—35. doi: 10.1007/s11605-017-3423-0.
7. Acher C. W., Ostlie D. J., Leys C. M. et al. Long-Term Outcomes of Patients with Tracheoesophageal Fistula/Esophageal Atresia: Survey Results from Tracheoesophageal Fistula/Esophageal Atresia Online Communities. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2016; 26(6): 476—80. doi: 10.1055/s-0035-1570103. ISSN 0939-7248.
8. Schneider A. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 206.
9. Coppens C. H. Dysphagia in children with repaired oesophageal atresia. *Eur. J. Pediatr.* 2016; 175(9): 1209—17. doi: 10.1007/s00431-016-2760-4.
10. Sodhi K. S., Saxena A. K., Ahuja C. K. et al. Postoperative appearances of esophageal atresia repair: retrospective study of 210 patients with review of literature - what the radiologist should know. *Acta Radiol.* 2013; 54(2): 221—5. doi: 10.1258/ar.2012.120274.
11. Quiroz H. J., Turpin A., Willobee B. A. et al. Nationwide analysis of mortality and hospital readmissions in esophageal atresia. *J. Pediatr. Surg.* 2020; 55(5): 824—29. doi:10.1016/j.jpedsurg.2020.01.025.
12. Huynh-Trudeau V., Maynard S., Terzic T. Dysphagia among adults patients who underwent surgery for esophageal atresia at birth. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 29(5): 91—4.
13. Patria M. F., Ghislanzoni S., Macchini F. et al. Respiratory Morbidity in Children with Repaired Congenital Esophageal Atresia with or without Tracheoesophageal Fistula. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017; 14(10): 1136. doi: 10.3390/ijerph14101136.
14. Roberts K. Outcomes of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal stula repair. *J. Paediatr. Child Health.* 2016; 52(7): 694—8. doi: 10.1111/jpc.13211.
15. Okuyama H., Tazuke Y., Uenoa T. et al. Long-term morbidity in adolescents and young adults with surgically treated esophageal atresia. *Surg. Today.* 2017; 47(7): 872—6. doi: 10.1007/s00595-016-1462-x.
16. Cartabuke R. H., Lopez R., Thota P. N. Long-term esophageal and respiratory outcomes in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Gastroenterol. Rep.* 2016; 4(4): 310—4. doi: 10.1093/gastro/gov055.
17. Donoso F., Kassa A. M., Gustafson E. et al. Outcome and management in infants with esophageal atresia- A single centre observational study. *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51(9): 1421—5. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.03.010.
18. Lal D. R. Perioperative management and outcomes of esophageal atresia and tracheoesophageal stula. *J. Pediatr. Surg.* 2017; 52(8): 1245—51.
19. Nice T., Diaz B. T., Shroyer M. et al. Risk Factors for Stricture Formation After Esophageal Atresia Repair. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2016; 26(5): 393—8. doi: 10.1089/lap.2015.0120.
20. Shiota C., Tanaka Y., Tainaka T. Therapeutic strategy for thoracoscopic repair of esophageal atresia and its outcome. *Pediatr. Surg. Int.* 2019; 35(10): 1071—6. doi: 10.1007/s00383-019-04541-x.
21. Kamran A., Smithers C. J., Manfredi M. A. Slide Esophagoplasty vs End-to-End Anastomosis for Recalcitrant Esophageal Stricture after Esophageal Atresia Repair. *J. Am. Coll. Surg.* 2018; 226(6): 1045—50. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.11.020.
22. Van der Zee D. C. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Semin. Pediatr. Surg.* 2017; 26(2): 67—71. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.02.004.
23. Fraga J. C., Jennings R. W., Kim P. C. Pediatric Tracheomalacia. *Semin. Pediatr. Surg.* 2016; 25(3): 156—64. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.02.008.
24. Tytgat S. H. A. J. Thoracoscopic posterior tracheopexy during primary esophageal atresia repair: a new approach to prevent tracheomalacia complications. *J. Pediatr. Surg.* 2018; 53(7): 1420—3.
25. Zhu H. Reoperation for anastomotic complications of esophageal atresia and tracheoesophageal stula. *J. Pediatr. Surg.* 2015; 50(12): 2012—5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.015.
26. Stenstrom P., Anderberg M., Borjesson A., Arnbjornsson E. Dilations of anastomotic strictures over time after repair of esophageal atresia. *Pediatr. Surg. Int.* 2017; 33(2): 191—5.
27. Tambucci R. Evaluation of Gastroesophageal Reux Disease 1 Year after Esophageal Atresia Repair: Paradigms Lost from a Single Snapshot? *J. Pediatr.* 2021; 228: 155—163. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.015.
28. Teague W. J., Karpelowsky J. Surgical management of oesophageal atresia. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 19: 10—15. doi: 10.1016/j.prrv.2016.04.003.
29. Novillo I. C., Castro B. A., Lenz J. G. et al. Thoracoscopic approach for complications after esophageal atresia repair: initial experience. *Asian J. Endosc. Surg.* 2020; 13(2): 147—51. doi: 10.1111/ases.12714.

30. Dingemann C., Brendel J., Wenskus J. et al. Low gestational age is associated with less anastomotic complications after open primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1): 267. doi: 10.1186/s12887-020-02170-1.
31. Ishimaru T., Fujiogi M., Michihata N. et al. Impact of congenital heart disease on outcomes after primary repair of esophageal atresia: a retrospective observational study using a nationwide database in Japan. *Pediatr Surg. Int.* 2019; 35(10): 1077—83. doi: 10.1007/s00383-019-04542-w.
32. Coles V., Yardley I. Response to: Low gestational age is associated with less anastomotic complications after open primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 425. doi: 10.1186/s12887-021-02900-z.
33. Koziarkiewicz M. Long-term Complications of Congenital Esophageal Atresia — Single Institution Experience. *Indian Pediatr.* 2015; 52(6): 499—501.
34. Zhang J. Clinical analysis of surgery for type III esophageal atresia via thoracoscopy: a study of a Chinese single-center experience. *J. Cardiothorac. Surg.* 2020; 15(1): 55. doi: 10.1186/s13019-020-01097-z.
35. Dingemann C., Eaton S., Aksnes G. et al. ERNICA Consensus Conference on the Management of Patients with Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula: Diagnostics, Preoperative, Operative, and Postoperative Management. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2020; 30(4): 326—36. doi: 10.1055/s-0039-1693116.
36. Mahoney L., Rosen R. Feeding Difficulties in Children with Esophageal Atresia. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 19: 21—7. doi:10.1016/j.prrv.2015.06.002.
37. Miyake H., Chen Y., Hock A. Are prophylactic anti-reflux medications effective after esophageal atresia repair? Systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Surg. Int.* 2018; 34(5): 491—7. doi: 10.1007/s00383-018-4242-4.
38. Schmidt A. Outcome of primary repair in extremely and very low-birth-weight infants with esophageal atresia/distal tracheoesophageal stula. *J. Pediatr. Surg.* 2017; 52(10): 1567—70.
39. Shawyer A. C., D'Souza J., Pemberton J., Flageole H. The management of postoperative reux in congenital esophageal atresia — tracheoesophageal stula: a systematic review. *Pediatr. Surg. Int.* 2014; 30(10): 987—96. doi: 10.1007/s00383-014-3548-0.
40. Bouguermouh D., Salemet A. Esophageal atresia: a critical review of management at a single center in Algeria. *Dis. Esophagus.* 2015; 28(3): 205—10. doi: 10.1111/dote.12174.
41. Mousa H., Krishnan U., Hassan M. et al. "How to care for patients with EA-TEF; the known and the unknown". *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2017; 19(12): 65. doi:10.1007/s11894-017-0605-6.
42. Nakayama D. K. The history of surgery for esophageal atresia. *J. Pediatr. Surg.* 2020; 55(7): 1414—19. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.03.003.
43. Chan L. J., Tan L., Dhaliwal J. et al. Treatment outcomes for eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis. Esophagus.* 2016; 29(6): 563-71. doi: 10.1111/dote.12368.
44. Petit L. M. Prevalence and predictive factors of histopathological complications in children with esophageal atresia. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2019; 29(6): 510—5. doi: 10.1055/s-0038-1676505.
45. Friedmacher F., Kroneis B., Huber-Zeyringer A. et al. Postoperative Complications and Functional Outcome after Esophageal Atresia Repair: Results from Longitudinal Single-Center Follow-Up. *J. Gastrointest. Surg.* 2017; 21(6): 927—35. doi: 10.1007/s11605-017-3423-0.
46. Gottrand M., Michaud L., Sfeir R., Gottrand F. Motility, digestive and nutritional problems in Esophageal Atresia. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 19: 28—33. doi: 10.1016/j.prrv.2015.11.005.
47. Krishnan U. (2015). Eosinophilic Esophagitis in Children with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 25(4): 336—344.
48. Lardenois E., Michaud L., Schneider A. et al. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Adolescents With Esophageal Atresia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019; 69(1): 52—6.
49. Vergouwe F. W. Screening and Surveillance in Esophageal Atresia Patients. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2015; 25(4): 345—52.
50. Krishnan U. Analysis of eosinophilic esophagitis in children with repaired congenital esophageal atresia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(4): 1455—64. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.040.
51. Schneider A., Gottrand F., Bellaiche M. et al. Prevalence of Barrett Esophagus in adolescents and young adults with esophageal atresia. *Ann. Surg.* 2016; 264(6): 1004—8. doi: 10.1097/SLA.0000000000001540.
52. Vergouwe F. W. T. High Prevalence of Barrett's Esophagus and Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Repair of Esophageal Atresia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(4): 513—21.
53. Yasuda J. L. Esophagitis in Pediatric Esophageal Atresia: Acid May Not Always Be the Issue. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019; 69(2): 163—70.
54. Sun S. Elongation of esophageal segments by bougienage stretching technique for long gap esophageal atresia to achieve delayed primary anastomosis by thoracotomy or thoracoscopic repair: A first experience from China. *J. Pediatr. Surg.* 2018; 53(8): 1584—7.
55. Von Allmen D., Wijnen R. M. Bridging the Gap in the Repair of Long-Gap Esophageal Atresia: Still Questions on Diagnostics and Treatment. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2015; 25(4): 312—7.
56. Van der Zee D. C. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era. *Surg. Endosc.* 2015; 29(11): 3324—30. doi: 10.1007/s00464-015-4091-3.
57. Tainka T. Two-stage thoracoscopic repair of esophageal atresia. *J Laparoendosc Adv. Surg. Tech.* 2017; 27(1): 71—5. doi: 10.1089/lap.2016.0207.
58. Guptha S., Shumate C., Scheuerle A. E. Likelihood of meeting defined VATER/VACTERL phenotype in infants with esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula. *Am. J. Med. Genet.* 2019; 179(11): 2202—6.
59. Stoll C., Alembik Y., Dott B., Roth M. P. Associated anomalies in cases with esophageal atresia. *Am. J. Med. Genet.* 2017; 173(8): 2139—57. doi: 10.1002/ajmg.a.38303.

Поступила 01.07.2022.

Принята к печати 30.09.2022.



¹А. Д. ТАГАНОВИЧ, ¹Н. Н. КОВГАНКО, ¹Д. И. МУРАШКО, ¹А. В. КОЛЬ,
²В. И. ПРОХОРОВА, ²О. В. ГОТЬКО, ²Л. А. ДЕРЖАВЕЦ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С III СТАДИЕЙ ПЛОСКОКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценка возможности использования лабораторных показателей крови пациентов с III стадией плоскоклеточного рака легкого (ПКРЛ) на дооперационном этапе для определения риска рецидива опухоли.

Материал и методы. Исследование безрецидивной выживаемости и формирование групп риска проводили на основании данных Белорусского канцер-регистра для 416 пациентов с впервые диагностированным ПКРЛ III стадии. В крови этих пациентов определяли концентрацию клеток, в сыворотке крови — концентрацию С-реактивного белка и альбуминов. У 39 пациентов в сыворотке крови определяли концентрацию антигенов CYFRA 21-1 (фрагмент цитокератина-19), SCC (подфракция ингибитора сериновой протеазы TA-4), TPA (тканевый полипептидный антиген), хемокинов CXCL5, CXCL8, изофермента пируваткиназы TuM2 PK и гиалуроновой кислоты; также измеряли долю клеток крови, снабженных рецепторами CXCR1, CXCR2, CD44v6 и плотность локализации на них этих рецепторов.

Результаты. На основании графиков Каплана — Мейера все обследованные пациенты были разделены на группы низкого (T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0) и высокого (T4N1M0, T4N2M0) рисков рецидива опухоли. У пациентов этих групп существенно отличались относительное количество лимфоцитов с рецептором CXCR1, доля моноцитов с рецептором CXCR2 в их общей популяции и концентрация CYFRA21-1. Прогностическая эффективность результатов их определения варьировала от 71,8 до 76,9 %. Построена математическая модель, которая включала комбинацию этих показателей. Она позволила увеличить эффективность прогноза до 87,2 %.

Заключение. Риск послеоперационного рецидива у пациентов с III стадией ПКРЛ можно прогнозировать на основании результатов определения в крови комплекса лабораторных показателей, который включает концентрацию CYFRA21-1, относительное количество лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, и моноцитов, снабженных рецептором CXCR2.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак легкого, рецидив, прогноз, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, III стадия.

Objective. To assess the possibility of using laboratory blood parameters of patients with stage III squamous cell lung cancer (SCLC) at the preoperative stage to determine the risk of tumor recurrence.

Materials and methods. The study of relapse-free survival and the formation of risk groups was carried out on the basis of the data of the Belarusian Cancer Registry for 416 patients with newly diagnosed stage III SCLC. In the blood of these patients the concentration of cells was determined, in the blood serum — the concentration of C-RP and albumin. In 39 patients the concentration of antigens CYFRA 21-1 (cytokeratin-19 fragment), SCC (subfraction of the serine protease inhibitor TA-4), TPA (tissue polypeptide antigen), chemokines CXCL5, CXCL8, pyruvate kinase isoenzyme TuM2 PK and hyaluronic acid were determined in the blood serum; the proportion of blood cells equipped with CXCR1, CXCR2, CD44v6 receptors and the localization density of these receptors on them were also measured.

Results. All examined patients were divided into groups of low (T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0) and high (T4N1M0 and T4N2M0) risk of tumor recurrence based on the Kaplan Meier plots. In patients of these groups the relative number of lymphocytes with the CXCR1 receptor, the proportion of monocytes with the CXCR2 receptor in their total population, and the concentration of CYFRA21-1 differed significantly. The prognostic efficiency of the determination results varied from 71,8 to 76,9 %. A mathematical model was built, which included a combination of these indicators. It made it possible to increase the forecast efficiency up to 87,2 %.

Conclusion. The risk of postoperative recurrence in patients with stage III SCLC can be predicted based on the results of determining in the blood complex of laboratory parameters, which includes the concentration of CYFRA21-1, the relative number of lymphocytes equipped with the CXCR1 receptor, and monocytes equipped with the CXCR2 receptor.

Key words: non-small cell lung cancer, relapse, prognosis, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, III stage.

HEALTHCARE. 2022; 11: 44—50.

PREDICTION OF RECURRENCE-FREE SURVIVAL OF PATIENTS WITH STAGE III LUNG SQUAMOUS CELL CARCINOMA AFTER SURGICAL TREATMENT

A. D. Tahanovich, N. N. Kauhanka, D. I. Murashka, A. V. Kolb, V. I. Prokhorova, O. V. Got'ko, L. A. Derzhavets

Рак легкого является одним из самых распространенных злокачественных новообразований [1, 2]. Различают рак легкого мелкоклеточный (МКРЛ) и немелкоклеточный (НМКРЛ). Последний составляет около 85 % от всех случаев рака легкого и характеризуется более медленным развитием и лучшей выживаемостью после проведенного лечения [3]. Он наиболее часто проявляется в таких гистологических типах, как аденокарцинома и плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ).

У большей части пациентов с ПКРЛ (I—III стадия по классификации TNM) проводится хирургическое лечение, за исключением пациентов с метастазами в *контрлатеральных* лимфоузлах (N3). После резекции опухоли существует опасность рецидива заболевания из-за того, что в первичном очаге могут остаться злокачественные клетки. Со временем их количество увеличивается до тех пор, пока вновь растущая опухоль проявит себя в признаках и симптомах. Раннее прогнозирование рецидива позволяет своевременно применить более эффективные схемы лечения (адьювантная, неоадьювантная химиотерапия, радиотерапия), тем самым предотвратить или замедлить его развитие.

Есть сведения, что выраженность системного воспаления при НМКРЛ имеет корреляционную связь с неблагоприятным прогнозом [4]. Нами разработаны модели прогнозирования одногодичной безрецидивной выживаемости пациентов с аденокарциномой и ПКРЛ ранних (I—II) стадий [5], пациентов с НМКРЛ III стадии [6], в том числе с аденокарциномой III стадии [7], которые основаны на измерении дооперационного уровня клеток и белков крови — участников воспалительной реакции.

Поскольку модели отличались включенными в них компонентами, пороговыми значениями, целью настоящей работы явилось исследова-

ние связи концентрации клеток и белков в крови пациентов с ПКРЛ III стадии до оперативного лечения и длительности безрецидивного периода после хирургической резекции опухоли для разработки прогностической модели безрецидивной выживаемости при этом гистологическом типе НМКРЛ.

Материал и методы

Исследование безрецидивной выживаемости проводили у 416 пациентов (табл. 1) с впервые диагностированным ПКРЛ III стадии (T1-4N0-2M0) при поступлении в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» в период с 01.01.2015 по 31.12.2021. Средний возраст пациентов составил 59 ± 26 лет. После проведенного хирургического лечения (объем резекции соответствовал R0) анализировали длительность безрецидивного периода по результатам наблюдения в течение 1 года.

Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике УО «Белорусский государственный медицинский университет».

У пациентов исследуемой группы (416 человек) анализировали клеточный состав крови, определяли концентрации C-реактивного белка (СРБ) и альбумина. Системный иммуновоспалительный индекс (SII) рассчитывали по уравнению $P \times N / L$, где P, N и L — тромбоциты, нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты соответственно. Воспалительный прогностический индекс (PI) рассчитывали как $([СРБ] \times N) / (L \times [\text{альбумин}])$; системный воспалительный индекс ответа (SIRI) вычисляли по уравнению $N \times M / L$, где M — моноциты.

В сыворотке крови 39 пациентов определяли концентрацию антигенов CYFRA 21-1 (фрагмента цитокератина-19), SCC (подфракция

Таблица 1

Обследованные пациенты с ПКРЛ III стадии

TNM	Количество пациентов	Количество мужчин	Количество женщин	Grade 1	Grade 2	Grade 3
T1N2M0	46	38	8	16	19	11
T2N2M0	69	56	13	25	24	20
T3N1M0	66	44	22	23	30	13
T4N0M0	48	36	12	17	18	13
T4N1M0	50	32	18	20	19	11
T3N2M0	76	54	22	29	33	14
T4N2M0	61	45	16	20	23	18

ингибитора сериновой протеазы ТА-4), ТРА (тканевого полипептидного антигена), хемокинов CXCL5, CXCL8, изофермента пируваткиназы TuM2 PK и гиалуроновой кислоты; измеряли долю клеток крови лейкоцитарного ряда, снабженных рецепторами CXCR1, CXCR2, CD44v6, и плотность локализации на них этих рецепторов.

Кровь собирали в вакутайнер с ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта из локтевой вены натощак. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем.

Концентрацию клеток крови определяли на геманализаторе Sysmex ХЕ-5000 (Sysmex Group, Япония), уровень альбуминов и СРБ — на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США) с использованием оригинальных наборов реагентов. Определение уровня CYFRA 21-1 и концентрации SCC проводили на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), в котором используется принцип электрохемилюминесценции.

Измерение концентрации CXCL5, CXCL8, ТРА, HIF-1 α , TuM2 PK и гиалуроновой кислоты проводили с помощью ИФА-наборов FineTest (КНР) на автоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия). Оптическую плотность оценивали при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм на планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия).

Долю клеток крови, снабженных CXCR1 и CXCR2, и плотность этих рецепторов на их поверхности определяли с использованием проточного цитофлюориметра Navios (Beckman Coulter, США). Для этого в пробирку помещали 100 мкл крови и раствор, содержащий смесь антител с флуоресцентными метками: CD44v6-FITC (Invitrogen, США), CD181(CXCR1)-PE-Cy5 (BioLegend, США), CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США), CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин инкубации в темноте с антителами к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, Франция). Фиксацию антител на поверхности клеток проводили с помощью раствора IQTest 3 (Beckman Coulter, Франция).

Для выяснения зависимости длительности безрецидивного периода после проведенного лечения от времени наблюдения строили графики Каплана — Мейера. Оценку взаимосвязи

определяемых показателей с выживаемостью осуществляли с помощью одно- и многофакторной моделей пропорциональных рисков Кокса. Сравнение групп с различным риском рецидива НМКРЛ проводили с применением log-rank теста. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Колмогорова — Смирнова. Поскольку количественные значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили с помощью методов непараметрической статистики с применением программы статистического анализа данных MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Рассчитывали медиану и интерквартильный размах (25 %—75 %). Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна — Уитни. Оценку интегральной прогностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). О прогностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов и эффективности теста. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости составило 5 %.

Результаты и обсуждение

Для изучения риска прогрессирования ракового процесса у пациентов с III стадией ПКРЛ использовали графический метод Каплана — Мейера. В качестве стратифицирующего признака была использована TNM-классификация пациентов и изучена их безрецидивная выживаемость в течение 1 года после проведенного лечения (рис. 1, а). Из полученного графика видно, что безрецидивная выживаемость пациентов с дескрипторами опухоли T4N1M0 и T4N2M0 существенно отличается от пациентов с другим сочетанием TNM-характеристик (T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0). На основании этого были сформированы 2 группы: низкого и высокого риска рецидива опухолевого

процесса (рис. 1, б). Разница выживаемости между этими группами весьма значительна, если судить по результатам Log-Rank теста: величина χ^2 , характеризующая различия кривых выживаемости для пациентов с операбельным НМКРЛ III стадии, составила 10,25 ($p=0,017$).

В дальнейшем нами исследованы показатели анализа крови у пациентов сформированных групп риска (табл. 2).

Из всего спектра определяемых параметров, значимость которых в диагностике и патогенезе НМКРЛ широко обсуждается в литературе, только доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, и моноцитов, снабженных рецептором CXCR2, а также уровень CYFRA21-1 существенно отличались у пациентов с высоким и низким риском безрецидивной выживаемости. Ранее о прогностической ценности CYFRA 21-1 при ПКРЛ сообщали и другие исследователи [8—10]. Поэтому данные показатели дополнительно анализировали на наличие связи с развитием рецидива, используя модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты анализа подтвердили связь указанных параметров с безрецидивной выживаемостью как в условиях одно- так и многофакторной модели (табл. 3).

Результаты ROC-анализа показывают прогностические характеристики отобранных показателей (табл. 4). Наибольшую прогностическую эффективность (76,9 %) имеют результаты определения доли лимфоцитов крови, снабженных рецептором CXCR1. Для CXCR2 и CYFRA 21-1 она составила 71,8 и 74,3 % со-

ответственно. Использование метода логистической регрессии дало возможность повысить диагностическую ценность этих параметров. Созданное уравнение (рис. 2) включает комбинацию вышеназванных показателей. Для рассчитанного порогового значения уравнения ($>0,417$) прогностическая эффективность определения вероятности низкого или высокого риска развития рецидива опухоли значительно выросла и составила 87,2 % (см. табл. 4).

Площадь под ROC-кривой (0,837) согласно экспертной шкале AUC соответствует «очень хорошему» качеству прогностической модели. Оптимальное пороговое значение для разделения групп низкого и высокого риска развития опухолевой прогрессии составляет 0,417 (см. табл. 4), чувствительность — 85,2 %, специфичность — 89,5 %. То есть если значение $Y > 0,417$, то в 89,9 % случаев у пациента действительно высокая вероятность рецидива опухоли, в то время как при значении $Y \leq 0,185$ у 84,3 % пациентов будет правильно предсказана низкая вероятность прогрессирования опухоли.

Работоспособность предложенной регрессионной модели демонстрирует график Каплана — Мейера выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ до прогрессирования (рис. 3).

Распределение безрецидивной выживаемости на относительно высокую и низкую по данным однолетнего наблюдения соответствует результатам TNM-стратификации. Выживаемость к концу первого года для пациентов с низким риском развития опухолевой прогрессии составляет 74 % для TNM-стратификации

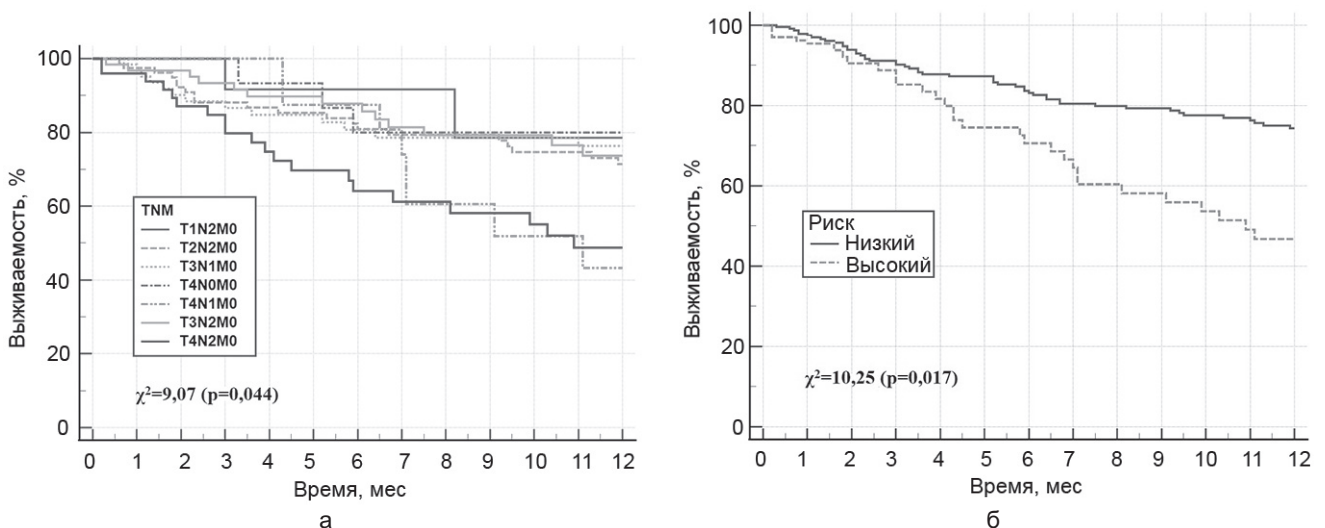


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией ПКРЛ в зависимости от размера опухоли Т (а) и наличия регионарных метастазов группы риска (б)

Таблица 2

Уровень рецепторов, клеток и белков крови у пациентов с ПКРЛ III стадии и различной длительностью безрецидивного периода после проведенного лечения

Показатель	Низкий риск	Высокий риск	p
Нейтрофильные лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,14 [3,67; 6,58]	5,18 [3,82; 7,13]	0,819
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,88 [0,69; 1,05]	1,02 [0,85; 1,22]	0,117
Лимфоциты, 0 ⁹ /л	2,38 [2,14; 3,08]	2,47 [2,08; 3,28]	0,707
Базофильные лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,03 [0,02; 0,04]	0,04 [0,03; 0,06]	0,252
Эозинофильные лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,14 [0,08; 0,22]	0,21 [0,10; 0,39]	0,289
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	305,25 [255,75; 391,25]	309,75 [252,25; 394,50]	0,926
Нейтрофильные лейкоциты/Лимфоциты	1,98 [1,47; 3,29]	1,97 [1,38; 2,82]	0,766
Тромбоциты/Лимфоциты	127,40 [84,72; 204,45]	118,25 [102,15; 145,15]	0,658
Лимфоциты/Моноциты	2,80 [2,03; 3,80]	2,63 [2,18; 3,01]	0,451
Эозинофильные лейкоциты/ Моноциты	0,173 [0,091; 0,262]	0,284 [0,135; 0,414]	0,288
CXCR1 гранулоциты, %	93,60 [92,60; 97,05]	94,35 [92,65; 96,90]	0,801
CXCR1 гранулоциты, MFI	31,00 [27,97; 51,17]	31,90 [27,45; 53,00]	0,626
CXCR1 лимфоциты, %	0,90 [0,62; 1,67]	3,50 [2,80; 3,70]	0,001
CXCR1 лимфоциты, MFI	12,80 [3,55; 15,80]	12,75 [7,06; 14,80]	0,847
CXCR1 моноциты, %	0,60 [0,42; 19,62]	0,80 [0,40; 17,45]	0,307
CXCR1 моноциты, MFI	31,40 [3,62; 40,82]	33,90 [17,93; 35,00]	0,574
CXCR2 гранулоциты, %	91,60 [64,10; 96,17]	92,15 [72,90; 95,15]	0,964
CXCR2 гранулоциты, MFI	66,80 [68,67; 98,62]	65,70 [51,60; 79,30]	0,028
CXCR2 лимфоциты, %	15,20 [10,50; 21,67]	15,50 [13,55; 18,65]	0,976
CXCR2 лимфоциты, MFI	12,90 [11,27; 14,97]	13,00 [11,50; 14,60]	0,906
CXCR2 моноциты, %	1,40 [0,60; 2,32]	2,55 [1,90; 3,75]	0,043
CXCR2 моноциты, MFI	62,20 [27,62; 75,70]	63,80 [37,90; 70,85]	0,564
CD44v6, гранулоциты, %	2,20 [1,65; 4,10]	2,60 [1,75; 5,00]	0,723
CD44v6, гранулоциты, MFI	2,70 [2,40; 3,55]	2,60 [2,10; 6,10]	0,824
CD44v6, лимфоциты, %	0,90 [0,20; 1,48]	1,05 [0,35; 1,75]	0,449
CD44v6, лимфоциты, MFI	3,80 [2,00; 6,45]	4,10 [1,85; 6,55]	0,314
CD44v6, моноциты, %	1,40 [0,23; 3,17]	1,45 [0,15; 1,80]	0,431
CD44v6, моноциты, MFI	3,90 [3,60; 35,47]	4,35 [2,45; 37,25]	0,469
Альбумин, г/л	41,85 [38,90; 45,30]	42,35 [41,05; 44,70]	0,503
СРБ, мг/дл	1,40 [0,39; 6,08]	1,65 [1,24; 4,89]	0,761
СРБ/Альбумин	0,031 [0,01; 0,15]	0,036 [0,03; 0,12]	0,748
CXCL5, пг/мл	904,50 [675,8; 1552,7]	986,62 [753,85; 1756,75]	0,831
CXCL8, пг/мл	106,80 [102,10; 219,50]	117,10 [75,67; 278,60]	0,524
Гиалуроновая кислота, нг/мл	23,70 [20,70; 34,90]	24,00 [21,75; 26,15]	0,516
HIF-1a, пг/мл	3,34 [2,76; 3,92]	3,42 [2,71; 4,72]	0,895
SCC, нг/мл	2,74 [1,69; 5,38]	2,96 [2,04; 6,03]	0,574
ТРА, пг/мл	968,03 [770,86; 1102,73]	1036,28 [806,01; 1231,42]	0,633
TuM2-ПК, пг/мл	1828,0 [1496,7; 2177,6]	1837,0 [1498,5; 2354,6]	0,934
CYFRA 21-1, нг/мл	5,08 [3,21; 5,97]	7,49 [5,38; 18,13]	0,019
IPI	0,053 [0,011; 0,206]	0,091 [0,033; 0,226]	0,659
SII	689,38 [363,62; 1217,28]	593,27 [379,18; 1021,72]	0,622
SIRI	1,58 [1,04; 3,07]	1,83 [1,45; 3,11]	0,538

и 76 % при вовлечении отобранных параметров крови в регрессионное уравнение. Для пациентов с высоким риском опухолевой прогрессии выживаемость к концу первого года после про-

веденного лечения составляет 47 и 45 % соответственно. Медиана длительности периода безрецидивной выживаемости для группы высокого риска составляет 10,9 мес для

Таблица 3

Модели пропорциональных рисков Кокса. Связь безрецидивной выживаемости исследуемых пациентов с уровнем CXCR1 в лимфоцитах, CXCR2 в моноцитах и CYFRA 21-1

Показатель	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОР	95 % ДИ	p	ОР	95 % ДИ	p
CXCR1 в лимфоцитах, %	1,122	1,003—1,241	0,007	1,091	1,001 — 1,181	0,021
CXCR2 в моноцитах, %	1,023	1,002—1,044	0,023	1,013	1,001 — 1,025	0,043
CYFRA 21-1, нг/мл	1,102	1,009—1,195	0,027	1,073	1,009 — 1,137	0,022

Примечание: ОР — отношение рисков; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; p — показатель уровня статистической достоверности отношения рисков.

Таблица 4

Диагностическая значимость определения низкого и высокого рисков рецидива ПКРЛ по результатам измерения в крови уровня CXCR1 в лимфоцитах, CXCR2 в моноцитах и CYFRA 21-1

Показатель	ПЗ	ЧС	СП	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ЭФ
CXCR1, лимфоциты, %	>2,25	75,1	78,9	78,9	75,0	0,731	76,9
CXCR2, моноциты, %	>2,05	70,3	73,7	72,8	70,9	0,685	71,8
CYFRA 21-1, нг/мл	>6,02	80,2	68,4	72,7	76,5	0,713	74,3
Y	>0,417	85,2	89,5	89,9	84,3	0,837	87,2

Примечание: ПЗ — пороговое значение; ЧС — чувствительность; СП — диагностическая специфичность; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата; AUC — площадь под ROC-кривой; ЭФ — эффективность.

$$Y = \frac{\exp(-5,315 + 0,116 * X1 + 1,901 * X2 + 0,279 * X3)}{1 + \exp(-5,315 + 0,116 * X1 + 1,901 * X2 + 0,279 * X3)}$$

Рис. 2. Уравнение логистической регрессии для предсказания развития рецидива у пациентов с III стадией ПКРЛ: X1 — результат определения концентрации (нг/мл) антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови; X2 — относительное количество (%) рецептора CXCR1 в лимфоцитах; X3 — относительное количество (%) рецептора CXCR2 в моноцитах; Y — результат регрессионного уравнения; числа перед значениями X1—X3 — коэффициенты логистической регрессии; \exp ($\approx 2,718$) — основание натурального логарифма; -5,315 — константа логистического уравнения

TNM-стратификации и 11,2 мес при оценке выживаемости согласно результатам измерения лабораторных показателей.

Обращает внимание еще одно обстоятельство: отчетливая разница между графиками высокой и низкой выживаемости пациентов по результатам регрессионного уравнения имеет место уже на первом месяце после проведенного лечения, и в дальнейшем она увеличивается. Различия же кривых высокой и низкой безрецидивной выживаемости, построенных на основе TNM, появляются только спустя 2 мес после проведенного лечения.

Таким образом, разработана модель, согласно которой на основании измерения в предоперационный период концентрации CYFRA 21-1,

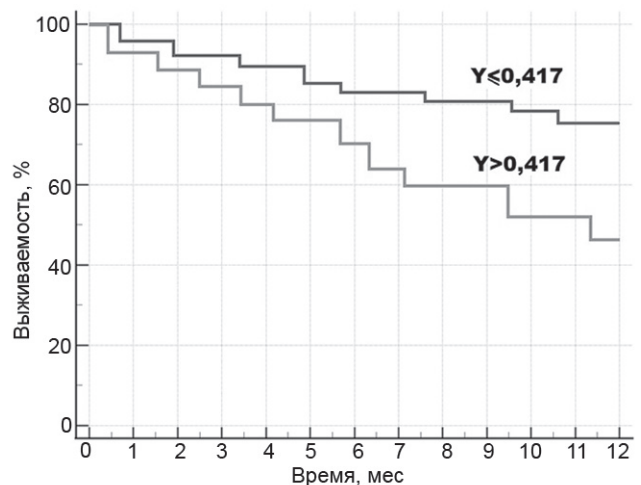


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией ПКРЛ по результатам регрессионного уравнения Y

доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, и моноцитов крови, экспрессирующих рецептор CXCR2 (регрессионное уравнение), прогнозируется вероятность развития рецидива опухоли у пациентов с III стадией ПКРЛ. У тех из них, для которых пороговое значение превышает 0,417, этот риск высокий, и требуются дополнительные лечебные мероприятия, чтобы его снизить. Эффективность прогноза — 87,2 %.

Контактная информация:

Таганович Анатолий Дмитриевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой биологической химии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 363-17-64.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Д. Т., Н. Н. К., В. И. П.
Сбор и обработка материала: Н. Н. К., Г. О. В., Л. А. Д., Д. И. М., А. В. К.

Статистическая обработка данных: Н. Н. К., О. В. Г.

Написание текста: А. Д. Т., Н. Н. К., В. И. П.

Редактирование: О. В. Г., Л. А. Д., Д. И. М., А. В. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010—2019 гг. Под ред. С. Л. Полякова. Минск; 2021. 298 с.
2. Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E. et al. *Cancer Statistics*. *CA Cancer. J. Clin.* 2021; 71(1): 7—33.
3. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. Минск: Профессиональные издания; 2019.
4. Carvalho S., Troost E. G., Bons J. et al. Prognostic value of blood-biomarkers related to hypoxia, inflammation, immune response and tumour load in non-small cell lung cancer — a survival model with external validation. *Radiother. Oncol.* 2016; 119(3): 487—94.
5. Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Прохорова В. И. и др. Прогнозирование риска опухолевой прогрессии в дотерапевтическом периоде на ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого путем анализа концентрации клеток и белков крови. *Здравоохранение*. 2021; 10: 36—42.
6. Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Колб А. В. и др. Прогнозирование безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого после проведенного лечения. Роль концентрации клеток крови. *Лаб. диагн. Вост. Евр.* 2022; 2.
7. Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Прохорова В. И. и др. Прогнозирование риска опухолевой прогрессии у пациентов с ранними стадиями аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого на основе лабораторных показателей. *Биомед. хим.* 2021; 67(6): 507—17.
8. Niklinski J., Furman M., Burzykowski T. et al. Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected primary squamous cell lung cancer. *Br. J. Cancer.* 1996; 74(6): 956—60.
9. Muley T., Rolny V., He Y. et al. The combination of the blood based tumor biomarkers cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) as

a potential predictor of benefit from adjuvant chemotherapy in early stage squamous cell carcinoma of the lung (SCC). *Lung Cancer.* 2018; 120: 46—53.

10. Duffy M. J., O'Byrne K. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review. *Adv. Clin. Chem.* 2018; 86: 1—21.

REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. i dr. *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2010—2019*. Pod red. S. L. Polyakova. Minsk; 2021. 298 s. [in Russian]
2. Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E. et al. *Cancer Statistics*. *CA Cancer. J. Clin.* 2021; 71(1): 7—33.
3. Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Pod red. O. G. Sukonko, S. A. Krasnogo. Minsk: Professionalnyye izdaniya; 2019. [in Russian]
4. Carvalho S., Troost E. G., Bons J. et al. Prognostic value of blood-biomarkers related to hypoxia, inflammation, immune response and tumour load in non-small cell lung cancer — a survival model with external validation. *Radiother. Oncol.* 2016; 119(3): 487—94.
5. Tahanovich A. D., Kauhanka N. N., Prokhorova V. I. i dr. Predicting the risk of tumor progression in the pre-therapeutic period in the early stages of non-small cell lung cancer by analyzing the concentration of blood cells and proteins. *Zdravookhraniye*. 2021; 10: 36—42. [in Russian]
6. Tahanovich A. D., Kauhanka N. N., Kolb A. V. i dr. Prediction of relapse-free survival of patients with stage III non-small cell lung cancer after treatment. The role of the concentration of blood cells. *Lab. Diagn. Vost. Evr.* 2022; 2. [in Russian]
7. Tahanovich A. D., Kauhanka N. N., Prokhorova V. I. i dr. Predicting the risk of tumor progression in patients with early stages of adenocarcinoma and squamous cell lung cancer based on laboratory parameters. *Biomed. chim.* 2021; 67(6): 507—17. [in Russian]
8. Niklinski J., Furman M., Burzykowski T. et al. Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected primary squamous cell lung cancer. *Br. J. Cancer.* 1996; 74(6): 956—60.
9. Muley T., Rolny V., He Y. et al. The combination of the blood based tumor biomarkers cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) as a potential predictor of benefit from adjuvant chemotherapy in early stage squamous cell carcinoma of the lung (SCC). *Lung Cancer.* 2018; 120: 46—53.
10. Duffy M. J., O'Byrne K. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review. *Adv. Clin. Chem.* 2018; 86: 1—21.

Поступила 24.06.2022.

Принята к печати 01.07.2022.

А. Г. ЧИЖ, О. А. ГИЗЕМОВА, П. Д. ДЕМЕШКО, И. И. МИНАЙЛО, С. Л. ПОЛЯКОВ

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ РАДИОХИРУРГИИ

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

Цель исследования. Изучение эффективности комбинированного метода с применением предоперационной стереотаксической радиохирургии (пСРХ) у онкологических пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Материал и методы. Проанализированы результаты комбинированного лечения, включающего пСРХ на гамма-терапевтическом комплексе «Гамма-нож» и резекцию метастазов в головном мозге у 45 пациентов. Изучены показатели кумулятивной инцидентности локальных рецидивов, общей выживаемости (ОВ). Проведено сравнение с контрольной группой, включающей 70 пациентов, которым проводилось облучение всего головного мозга (ОВГМ) после хирургического удаления метастазов.

Результаты. Медиана ОВ в группе пациентов с пСРХ составила 23,2 мес (в контрольной группе — 15,2 мес; $p=0,08$). Отмечено статистически значимое снижение кумулятивной инцидентности локального рецидива при использовании пСРХ ($p=0,01$). В исследуемой группе не зафиксировано ни одного случая радионекроза.

Заключение. Проведение пСРХ при метастазах в головном мозге обеспечивает значительное снижение частоты локальных рецидивов без увеличения риска осложнений.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, предоперационная стереотаксическая радиохирургия, гамма-нож.

Objective. To study the effectiveness of preoperative radiosurgery for patients with brain metastasis.

Materials and methods. Results of the combined stereotactic therapy consisting of preoperative radiosurgery on Gamma Knife and surgical resection of brain metastasis were analysed in 45 patients. Cumulative incidence of local recurrences and overall survival were studied. Comparison with control group which included 70 patients after surgical resection and whole brain radiation therapy was made.

Results. Median OS for the patients in the main group was 23, 2 months (in the control group median OS was 15,2 months; $p=0,08$). There was statistically significant decrease in cumulative incidence of the local recurrences after preoperative radiosurgery ($p=0,01$). No cases of radionecrosis was registered.

Conclusion. Preoperative radiosurgery for brain metastasis can provide statistically significant reduction in local recurrence rates without increased risk of complications.

Key words: brain metastasis, preoperative stereotactic radiosurgery, Gamma Knife

HEALTHCARE. 2022; 11: 51—59.

RESULTS OF COMBINED THERAPY WITH PREOPERATIVE SRS FOR PATIENTS WITH BRAIN METASTASIS

A. G. Chyzh, O. A. Gizemova, P. D. Demeshko, I. I. Minailo, S. L. Polyakov

Метастатическое поражение головного мозга является одним из наиболее неблагоприятных событий для пациентов со злокачественными новообразованиями и служит частой причиной их смерти, при этом оказывает существенное негативное влияние на качество жизни и функциональный статус [1]. В последние годы на фоне развития диагностических технологий и повышения эффективности системной терапии наблюдается рост числа пациентов с метастазами в головном мозге [2].

При этом головной мозг является особой зоной метастазирования, что связано с уникальными анатомо-функциональными особенностями данного органа. В значительном числе случаев метастатическое поражение головного мозга происходит на фоне отсутствия эк-

стракраниальных метастазов: по некоторым данным, у 61,4 % пациентов, страдающих раком легкого, у 22,7 % пациентов, страдающих раком молочной железы, у 54,1 % пациентов с меланомой [3].

В настоящее время в лечении интракраниальных метастазов используется несколько методов и их комбинаций, включающих хирургическую резекцию, стереотаксическую радиохирургию, стереотаксическую лучевую терапию и облучение всего головного мозга [4]. Приобретает значение системная терапия с использованием таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Возможность применения такой терапии зависит от молекулярно-генетических характеристик опухоли, а эффективность в отношении

метастазов в головном мозге уступает системной эффективности.

Хирургическое удаление остается важным методом лечения для пациентов с одиночными метастазами, вызывающими значимый масс-эффект, неврологическую симптоматику, выраженный перифокальный отек. При этом резекция метастаза сопряжена с высокой частотой локальных рецидивов (до 47 % при сроке наблюдения 1 год и до 59 % при 2-летнем периоде наблюдения) и частой (13—35 % случаев) лептоменингеальной диссеминацией [5, 6].

Проведение послеоперационного облучения на весь головной мозг (ОВГМ) приводит к снижению частоты местных рецидивов и дальнейшего интракраниального прогрессирования, однако ассоциировано с негативным влиянием на когнитивный статус пациентов, существенным снижением качества жизни и, по данным ряда исследований, не увеличивает общую выживаемость [7, 8].

В связи с этим все большее значение приобретают методы стереотаксической лучевой терапии, позволяющие осуществлять высокоточную доставку большой дозы излучения к мишени внутри тела пациента за одну или несколько фракций и характеризующиеся резким спадом (градиентом) дозы на границе облучаемого объема. Современным методом проведения стереотаксического облучения интракраниальных образований является радиохирургия с использованием радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож». Ограничением к проведению стандартной однофракционной радиохирургии в самостоятельном виде являются размеры метастаза более 3 см в диаметре и/или наличие выраженного перифокального отека и масс-эффекта со смещением срединных структур головного мозга, так как в этих случаях имеется высокий риск нарастания отека в течение нескольких недель после сеанса облучения.

Таким образом, в случаях превышения допустимых значений размеров новообразования и/или осложненного его течения хирургическое удаление является обязательным компонентом лечения, однако должно быть дополнено методами, позволяющими снизить риск локального рецидива без ухудшения качества жизни пациентов. Одним из перспективных направлений в решении вышеобозначенных задач является разработка методов предоперационного стереотаксического облучения.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности применения предоперационной стереотаксической радиохирургии (пСРХ) у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 45 пациентов, проходивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в период с 2018 по 2021 г. Все пациенты соответствовали следующим критериям:

- общее количество метастазов в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением (МРТ с КУ) не превышало 10, имелись показания к хирургическому удалению 1—2 очагов и возможность хирургического вмешательства (доступность опухоли, отсутствие противопоказаний к анестезиологическому пособию);
- отсутствие экстракраниальных метастазов либо наличие резервов системной терапии;
- отсутствие нарушений психического статуса (психоз, деменция и др.);
- наличие информированного согласия пациента и/или его родственников (опекунов);
- гистологически верифицированный диагноз рака (кроме мелкоклеточного рака легкого), меланомы, саркомы.

Критериями исключения из исследования являлись:

- отказ пациента от обследования и лечения;
- противопоказания к хирургическому вмешательству;
- показания к экстренному или срочному хирургическому вмешательству;
- наличие противопоказаний к проведению МРТ;
- ранее проведенное облучение всего головного мозга либо локальная лучевая терапия очага, подлежащего хирургическому удалению;
- лептоменингеальное поражение;
- несоответствие критериям включения.

В анализ результатов включались все субъекты, соответствовавшие критериям отбора. Всем пациентам проводилось комбинированное лечение (пСРХ и хирургическое удаление метастаза) по поводу метастатического поражения головного мозга. Операцию выполняли в течение 48 ч после СРХ (у подавляющего большинства пациентов в 1-е сутки).

Для проведения статистического анализа отобрана контрольная группа пациентов, состоящая

из 70 человек — группа исторического контроля. Объем лечения в данной группе соответствовал общепринятому подходу (хирургическое удаление с последующим ОБГМ). Дизайн исследования отображен на рис. 1.

Общая характеристика пациентов из проспективной и контрольной групп представлена в табл. 1.

Представленные данные свидетельствуют о сопоставимости исследуемой и контрольной групп по ключевым показателям. Однако частота встречаемости радиорезистентных форм (меланома и рак почки) была выше в проспективной группе, что позволяет характеризовать ее как прогностически более неблагоприятную. Кроме того, в исследуемой группе среднее количество метастазов у 1 пациента несколько превышало таковое в контрольной группе (1,78 по сравнению с 1,24; $p=0,05$).

У всех пациентов из группы пСРХ было проведено удаление наиболее крупного метастаза, при этом мелкие метастазы были подвергнуты СРХ. Радиохирургическое лечение проведено на аппарате «Gamma Knife Perfexion» (Elekta, Швеция). Средняя доза облучения на предоперационную мишень составила 17,0 [13,0—20,0] Гр.

У всех пациентов контрольной группы проведено удаление одного или более метастазов в головном мозге. Операции в обеих группах проводили с использованием нейронавигационной станции, операционного микроскопа, в ряде случаев (отсутствие четких границ, мягкая консистенция опухоли) применяли ультразвуковой диссектор-аспиратор. При удалении метастазов, локализованных в функционально значимых зонах, где требовалось планирование проекции хирургического доступа, выполняли МР-трактографию и использовали нейрофизиологический мониторинг. При наличии технической возможности удаление метастаза проводили единым блоком. Различий в технических аспектах оперативного вмешательства в обеих группах не было.

Полноту резекции метастаза оценивали по данным послеоперационной МРТ головного мозга (МРТ ГМ), проводимой в первые 48 ч после операции. При выявлении очагов накопления контрастного препарата в полости резекции метастаза на первом послеоперационном контроле удаление оценивали как макроскопически неполное. В исследуемой группе остаточную опухоль определили у 4 (8,9 %) пациентов. При этом рост остаточного компонента при



Рис. 1. Дизайн исследования

Общая характеристика пациентов в группе пСРХ и контрольной группе

Показатель	Группа пСРХ	Контрольная группа	p
Число пациентов	45	70	—
Пол:			
муж.	20 (44,4 %)	32 (45,7 %)	0,9
жен	25 (55,6 %)	38 (54,3 %)	
Медиана возраста (разброс значений), лет:	57 [33—71]	57 [37—83]	0,4
<65	36 (80,0 %)	51 (72,9 %)	
≥65	9 (20,0 %)	19 (27,1 %)	
Локализация первичной опухоли:			0,03
рак легкого немелкоклеточный	9 (20,0 %)	25 (35,7 %)	
рак молочной железы, абс. (%)	8 (17,8 %)	25 (35,7 %)	
меланома, абс. (%)	10 (22,2 %)	8 (11,4 %)	
рак почки, абс. (%)	11 (24,4 %)	0 (0 %)	
другие, абс. (%)	7 (15,6 %)	12 (17,2 %)	
В том числе:			
колоректальный рак	3 (6,7 %)	3 (4,3 %)	
рак желудка и пищевода	0	2 (3,0 %)	
рак шейки и тела матки, рак яичников	3 (6,7 %)	5 (7,1 %)	
саркомы	0	1 (1,4 %)	
рак щитовидной железы	1 (2,2 %)	0	
первичный очаг не установлен	0	1 (1,4 %)	
Число метастазов на момент первой операции у 1 пациента:			0,05
1	30 (66,7 %)	56 (80,0 %)	
2	6 (13,3 %)	11 (15,7 %)	
3 и более	9 (20,0 %)	3 (4,3 %)	
Среднее значение	1,78	1,24	
Локализация метастазов:			0,04
супратенториальная	39 (86,7 %)	49 (70,0 %)	
инфратенториальная	6 (13,3 %)	21 (30,0 %)	
Средний объем, см ³	14,5	15,4	0,1
Медиана, см ³	11,2	14,9	
Находится в ФЗЗ	8 (17,8 %)	19 (27,1 %)	0,1
Не находится в ФЗЗ	37 (82,2 %)	51 (72,9 %)	
Кровоизлияние в опухоль:			0,7
есть	4 (8,9 %)	6 (8,6 %)	
нет	41 (91,1 %)	64 (91,4 %)	
Связь с оболочкой:			0,9
есть	29 (65,9 %)	42 (60,0 %)	
нет	15 (34,1 %)	28 (40,0 %)	
Структура опухоли:			0,3
кистозная	12 (27,3 %)	19 (27,1 %)	
солидная	32 (72,7 %)	51 (72,9 %)	
Связь с желудочками:			0,3
есть	3 (6,8 %)	8 (11,4 %)	
нет	41 (93,2 %)	62 (88,6 %)	
Экстрацеребральные метастазы:			0,06
присутствуют	33 (73,3 %)	39 (55,7 %)	
отсутствуют	12 (26,7 %)	31 (44,3 %)	

Примечание: ФЗЗ — функционально значимые зоны.

дальнейшем наблюдении был выявлен лишь в 1 случае. В контрольной группе остаточную опухоль выявили у 6 (8,6 %) пациентов (p=1,0).

Дальнейшее наблюдение за пациентами включало МРТ ГМ каждые 3 мес (либо при необходимости в более ранние сроки) с оценкой результатов с помощью программы «Gamma

Plan», физикальное обследование с участием радиационного онколога, нейрохирурга, невролога, а также специалиста по профилю первичной опухоли.

В случаях выявления при контрольных МРТ очагов накопления контрастного вещества в полости резекции и прилежащих оболочках

головного мозга ситуация оценивалась как локальное прогрессирование. Очаги накопления контрастного вещества в областях головного мозга, отдаленных от зоны облучения и операции, трактовались как вновь выявленные метастазы.

При развитии локального рецидива в полости резекции и появлении новых метастазов пациентам проводили повторное хирургическое вмешательство (у 6,7 % в исследуемой группе, у 20,0 % — в контрольной; $p=0,05$) и/или СРХ (у 28,9 % в исследуемой группе, у 10,0 % — в контрольной; $p=0,01$). Таким образом, продолжение локальной терапии в головном мозге (последующие хирургические вмешательства и СРХ) использовали в 35,6 % случаев в исследуемой группе и в 30,0 % — в контрольной ($p=0,5$).

Системную терапию, включающую по показаниям химиотерапию, направленную терапию и иммунотерапию, в послеоперационном периоде проводили в 73,3 % случаев в исследуемой группе и в 67,1 % — в контрольной ($p=0,5$).

Характеристика событий послеоперационного периода для пациентов из проспективной и контрольной групп представлена в табл. 2.

За начало наблюдения принимали дату проведения пСРХ, конечной точкой исследования считали смерть пациента от любой причины. Исходя из этих параметров, рассчитывали общую выживаемость (ОВ). Кумулятивную инцидентность (КИ) использовали в качестве основного показателя исходов проводимой терапии. Оценку ОВ и КИ проводили с применением метода Каплана — Мейера, оценку статистических различий — с помощью log-rank теста. Данные пациентов, которые были живы на мо-

мент анализа, рассматривали как цензурированные. Сравнение групп по количественным и качественным порядковым признакам выполнено с помощью критерия U Манна — Уитни. Для статистического анализа использован программный комплекс STATISTICA, version 23 (StatSoft, Inc).

Результаты и обсуждение

Медиана наблюдения в общей когорте составила 11,6 мес. Медиана ОВ в основной группе составила 23,2 мес, в контрольной группе — 15,2 мес ($p=0,08$). 1-летняя и 2-летняя ОВ в основной группе составила $64,6\pm 8,9\%$ и $45,2\pm 13,3\%$ соответственно. ОВ в обеих группах отражена на рис. 2.

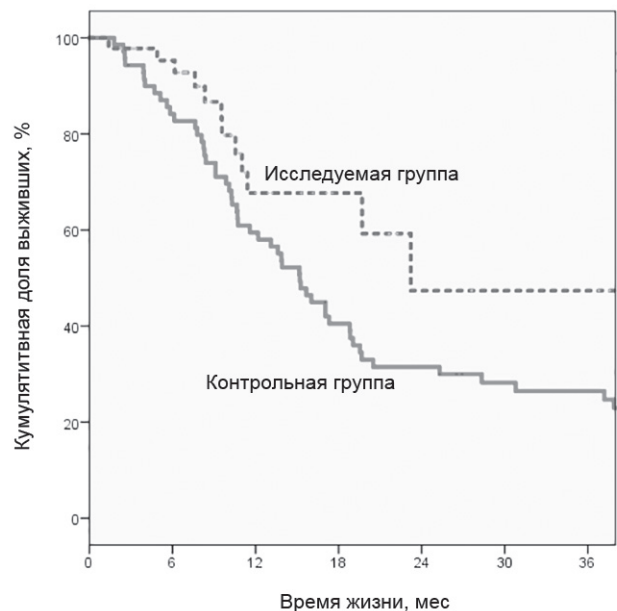


Рис. 2. ОВ в исследуемой и контрольной группах

Таблица 2

Характеристика событий послеоперационного периода в группе предоперационной СРХ и в контрольной группе

Показатель	Группа пСРХ	Контрольная группа	p
Продолжение локальной терапии в ГМ (СРХ, повторная хирургия):			
не было	29 (64,4 %)	49 (70,0 %)	0,5
было	16 (35,6 %)	21 (30,0 %)	
Повторное хирургическое вмешательство:			
не проводилось	42 (93,3 %)	56 (80,0 %)	0,05
проводилось	3 (6,7 %)	14 (20,0 %)	
Повторная СРХ:			
не проводилась	32 (71,1 %)	63 (90,0 %)	0,01
проводилась	13 (28,9 %)	7 (10,0 %)	
Системная терапия после операции:			
не проводилась	12 (26,7 %)	23 (32,9 %)	0,5
проводилась	33 (73,3 %)	47 (67,1 %)	

КИ локальных рецидивов в сроки 6 и 12 мес в основной группе составила $2,4 \pm 2,6$ % и $13,4 \pm 6,3$ % соответственно; в контрольной группе — $23,0 \pm 5,2$ % и $37,7 \pm 6,3$ % соответственно ($p=0,001$). Для 24 мес КИ в основной группе составила $13,4 \pm 6,3$ %, в контрольной — $39,9 \pm 6,5$ %. Медиана не достигнута в обеих группах.

На рис. 3 отражена КИ локального рецидива в обеих группах.

Среднее время появления рецидива в основной и контрольной группах было сопоставимо и составило 7,1 и 8,9 мес соответственно ($p=0,9$). Лептоменингеальная диссеминация выявлена в 7,0 % случаев (3 пациента) в исследуемой группе и в 8,6 % (6 пациентов) — в контрольной ($p=0,8$). Таким образом, можно сделать вывод о значительном снижении частоты локальных рецидивов у пациентов из основной группы при отсутствии увеличения риска развития лептоменингеальной диссеминации.

Новые метастазы выявлены у 41,9 % пациентов исследуемой группы и в 22,9 % — контрольной ($p=0,03$). Среднее время до появления нового метастаза составило 12,2 мес в основной группе и 8,0 — в контрольной ($p=0,5$), что, вероятнее всего, связано с небольшим периодом наблюдения в основной группе. Общая доля пациентов с прогрессированием процесса в головном мозге после проведения первично-

го лечения составила для основной группы 46,5 % (20 пациентов), для контрольной — 52,9 % (37 пациентов) ($p=0,5$).

Послеоперационные осложнения в основной группе развились у 3 (6,7 %) человек и включали 1 случай менингита, 1 ликворею и 1 отсроченное (на 7-е сутки) кровоизлияние, потребовавшее повторной операции. Также у 1 пациента после проведения СРХ (до операции) развилось кровоизлияние, было выполнено экстренное оперативное вмешательство.

В контрольной группе осложнения зафиксированы у 6 (8,6 %) человек, в том числе выявлены 4 кровоизлияния (ни одно не потребовало оперативного вмешательства), в 3 (4,3 %) случаях отмечено ухудшение неврологического статуса. По сравнению с основной группой статистически значимой разницы между числом осложнений не выявлено ($p=0,6$).

В исследуемой группе не зафиксировано ни одного случая радионекроза.

В качестве клинического примера приводим данные пациентки Д., 58 лет. В 2018 г. в связи с выявлением метастаза рака молочной железы в головном мозге пациентки была направлена в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. С 2013 г. проходила специальное лечение по поводу рака правой молочной железы рТ2N0M0 IIa стадии.

На момент поступления в РНПЦ по данным МРТ ГМ с КУ в левой лобной доле определили метастаз размером $3,2 \times 3,6$ см с перифокальным отеком до $5,5 \times 9,0$ см с прилежанием к сосудам сильвиевой щели. В декабре 2018 г. был выполнен сеанс пСРХ в дозе 15,0 Гр на метастаз. На следующий день проведена операция — макроскопически полное удаление опухоли. Послеоперационный период протекал без особенностей, неврологического дефицита у пациентки не было. Морфологически удаленная опухоль соответствовала метастазу карциномы молочной железы со следующим иммуногистохимическим профилем: Er 0, Pr 65 %+, Her2neu 2 балла, Ki67 20 %. В послеоперационном периоде проводили химиотерапию с применением таргетных препаратов.

Поскольку размеры метастаза и выраженный перифокальный отек исключали использование СРХ в качестве монотерапии, тактикой выбора при лечении пациентки явилась комбинация СРХ и хирургического лечения. По данным нейровизуализации, на протяжении 37,6 мес

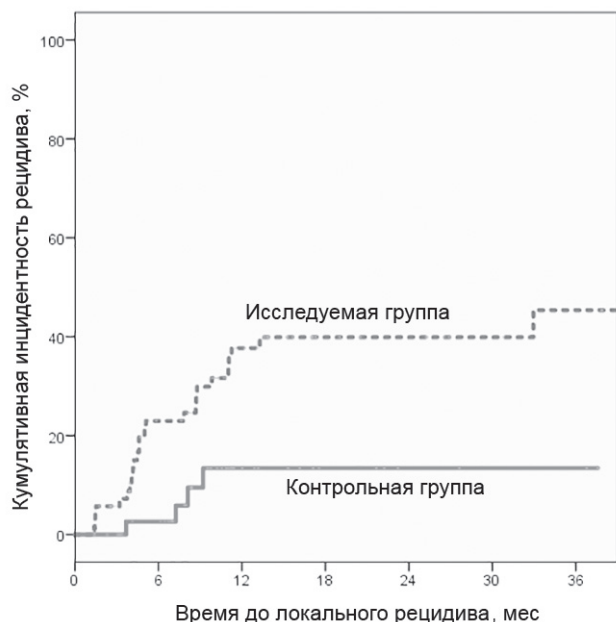


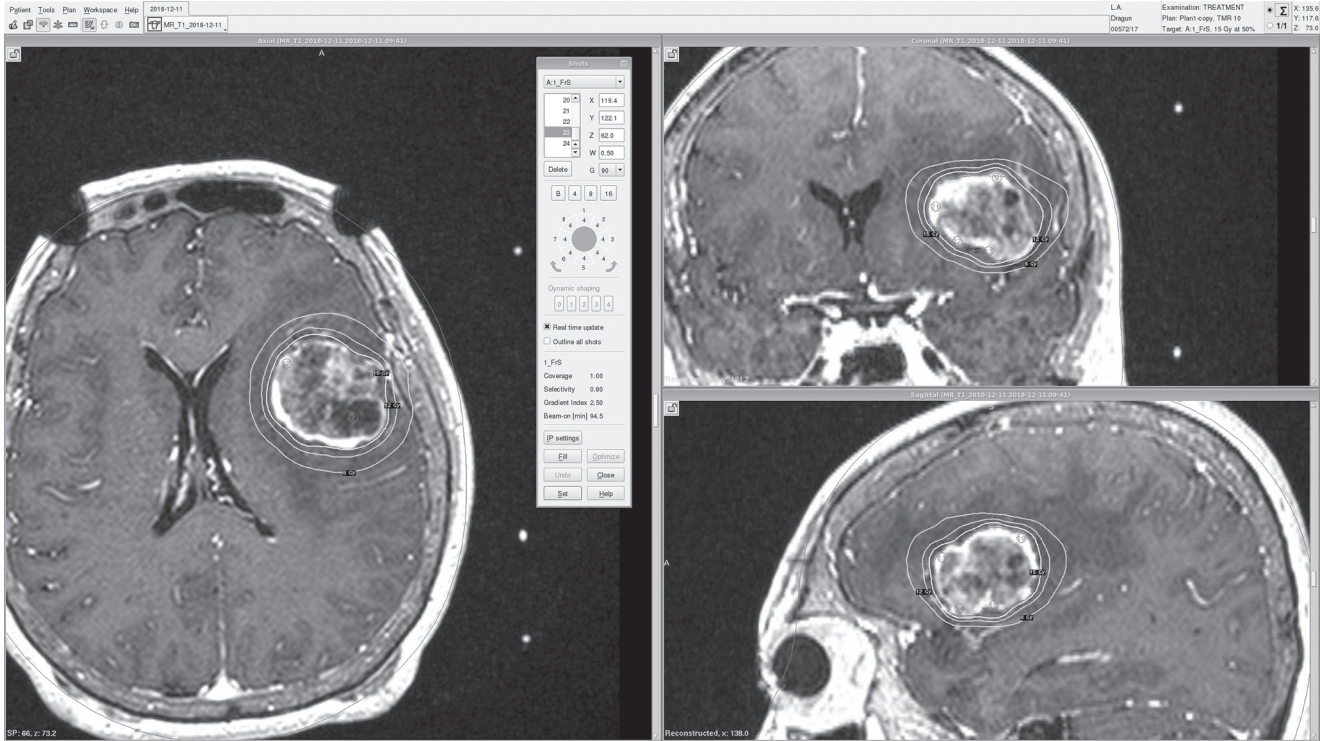
Рис. 3. КИ локального рецидива в исследуемой и контрольной группах

(период наблюдения) рецидива опухоли отмечено не было.

Таким образом, несмотря на ряд неблагоприятных факторов (размер опухоли, прилегание к сосудам сильвиевой щели), можно отме-

тить длительный безрецидивный период после проведенного лечения.

На рис. 4 и 5 продемонстрированы данные МРТ на этапе планирования СРХ и контрольные снимки.



а б
Рис. 4. Планирование доз облучения метастаза в программе «Gamma Plan»



а б
Рис. 5. Данные первичного исследования в 2018 г. (а) и контрольного МРТ ГМ с КУ в 2022 г. (б)

В качестве сравнения приводим клинические данные пациентки Л., 55 лет, которая была направлена в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2018 г. в связи с выявлением метастаза рака молочной железы в головном мозге. С 2016 г. проходила специальное лечение по поводу рака правой молочной железы pT1N3M0 III стадии.

На момент поступления в РНПЦ по данным МРТ ГМ с КУ в левой затылочной доле определили метастаз диаметром 2,8 см с перифокальным отеком до 4,6×7,1 см. Весной 2018 г. выполнено удаление метастаза, в послеоперационном периоде проведена дистанционная лучевая терапия в дозе 25 Гр на весь головной мозг. Послеоперационный период протекал без особенностей, неврологического дефицита не было. Морфологически удаленная опухоль соответствовала метастазу карциномы молочной железы со следующим иммуногистохимическим профилем: Her 7, Pr 0, Her2neu 3 балла, Ki67 20 %. В послеоперационном периоде проводили химиотерапию с применением таргетных препаратов.

Рецидив опухоли по ходу операционного доступа зафиксирован через 8,7 мес. На рис. 6 продемонстрированы данные МРТ до проведения стандартной терапии и контрольные снимки.

Проведенный нами анализ подтверждает высокую эффективность пСРХ, что отражается в небольшом числе локальных рецидивов после лечения и возможности достижения высоких показателей ОВ на фоне отсутствия рисков когнитивно-мнестического снижения, характерного для ОВГМ. В данном исследовании локальные рецидивы после полного хирургического удаления метастаза выявлены у 4 (9,3 %) пациентов, у 3 из них, кроме рецидива в полости резекции, также отмечено вовлечение прилежащих оболочек. При этом в случаях макроскопически неполного удаления метастаза (8,9 % пациентов) продолженного роста остаточного компонента выявлено не было.

По данным некоторых зарубежных авторов, частота развития локальных рецидивов на сроке 24 мес составляет 24,5 % в группе пациентов с предоперационной радиохирургией [9]. В нашем исследовании средний срок наблюдения пациентов после пСРХ составил 12 мес. Однако нами показано, что в подавляющем числе случаев рецидивы развиваются в первые 7—9 мес после хирургического лечения (как в группе пСРХ, так и в группе с ОВГМ). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о низкой частоте локальных рецидивов, что также подтверждается при анализе кумулятивной

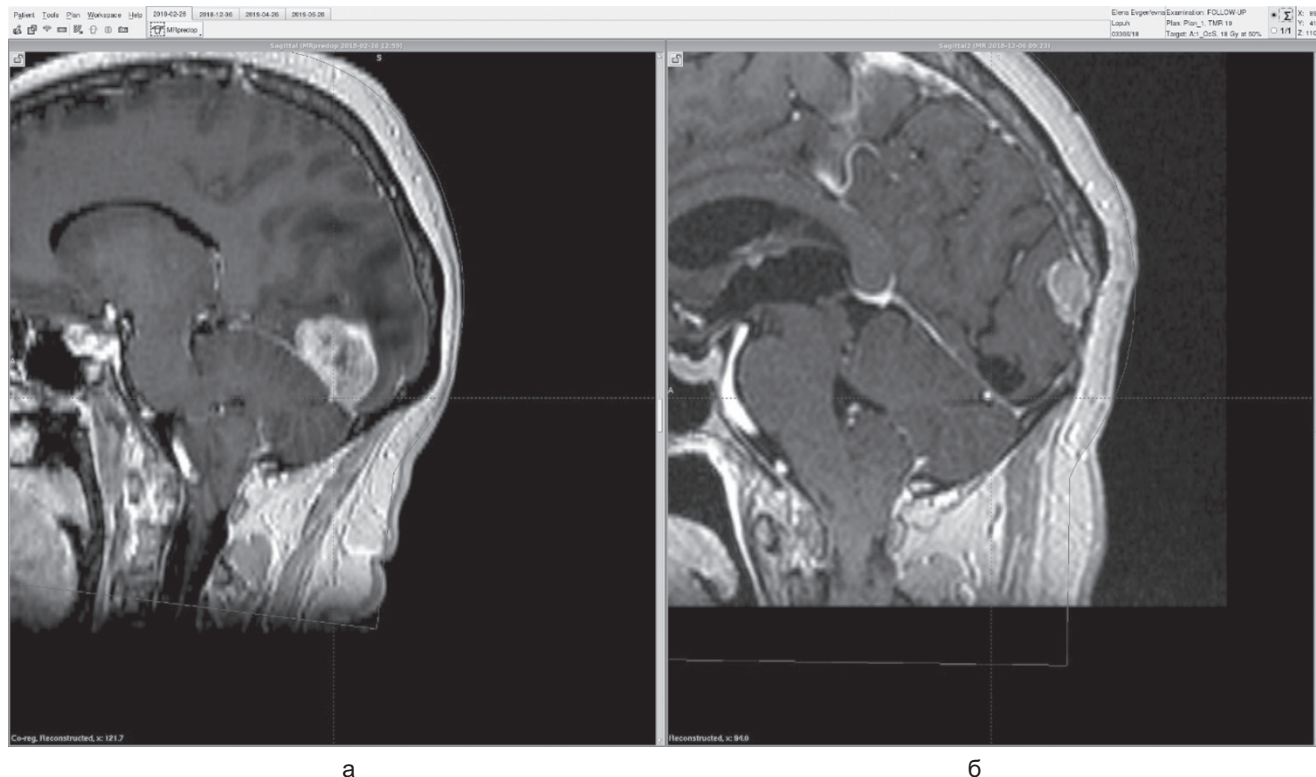


Рис. 6. Данные первичного исследования в 2018 г. (а) и контрольного МРТ ГМ с КУ в 2022 г. (б)

инцидентности локального рецидива для основной и контрольной групп ($p=0,01$).

При сравнении со стандартной терапией, включающей ОВГМ после удаления метастаза, можно отметить значительные преимущества пСРХ, в том числе короткие сроки проведения лечения и высокую комплаентность. Так, проведение ОВГМ возможно после снятия швов и заживления послеоперационной раны и часто требует 2-недельного пребывания в стационаре. В свою очередь, методика предоперационного облучения предполагает проведение лечения в одну госпитализацию с оперативным вмешательством, что позволяет улучшить приемственность с системной терапией и уменьшить время пребывания в стационаре.

Известно, что значимое когнитивно-мнестическое снижение после проведения ОВГМ развивается не менее чем у 40—50 % пациентов [10, 11]. Учитывая увеличение ОВ пациентов с метастатическим поражением головного мозга, а также возросшие требования к качеству жизни, проблема нейрокогнитивной дисфункции становится все более актуальной. Методика пСРХ в этой связи может являться наиболее эффективной.

Также показано, что число осложнений при проведении обеих методик сопоставимое.

Выводы

1. Проведение пСРХ обеспечивает сопоставимые показатели ОВ по сравнению со стандартной методикой, включающей ОВГМ и операцию (23,2 и 15,2 мес соответственно; $p=0,08$).

2. Исследуемая методика характеризуется низким числом локальных рецидивов (показатель одногодичной КИ рецидива в группе пСРХ — 13,4 %±6,3 % по сравнению с контрольной группой — 37,7 %±6,3 %; $p=0,01$).

3. Проведение пСРХ не сопровождается увеличением риска развития осложнений.

Контактная информация:

Чиж Андрей Георгиевич — врач-нейрохирург.
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова.
Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н.
Сл. тел. +375 29 651-33-40.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: П. Д. Д., И. И. М.
Сбор и обработка материала: А. Г. Ч., О. А. Г.
Написание текста: А. Г. Ч., О. А. Г.
Редактирование текста: П. Д. Д., И. И. М., С. Л. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Langer C. J., Mehta M. P. Current management of brain metastases with a focus on systemic options. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6207—19.
2. Tabouret E., Chinot O., Metellus P. et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: An overview. *Anticancer Res.* 2012; 32: 4655—62.
3. Mehta M. P., Rodrigus P., Terhaard C. H. et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2529—36.
4. Sampson J. H., Carter J. H. Jr., Friedman A. H., Seigler H. F. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J. Neurosurg.* 1998; 88: 11—20.
5. Soffiatti R., Ahluwalia M., Lin N. et al. Management of brain metastases according to molecular subtypes. *Na. Rev. Neurol.* 2020; 16: 557—74.
6. Mahajan A., Ahmed S., McAleer M. F. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8): 1040—8.
7. Johnson M. D., Avkshtol V., Baschnagel A. M. et al. Surgical resection of brain metastases and the risk of leptomeningeal recurrence in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016; 94(3): 537—43.
8. Soffiatti R., Kocher M., Abacioglu U. M. et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(1): 65—72.
9. Brown P. D., Ballman K. V., Cerhan J. H. et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8): 1049—60.
10. Patel K. R., Burri S. H., Boselli D. et al. Comparing pre-operative stereotactic radiosurgery (SRS) to post-operative whole brain radiation therapy (WBRT) for resectable brain metastases: a multi-institutional analysis. *J. Neurooncol.* 2017; 131(3): 611—8.
11. Greene-Schloesser D., Robbins M. E., Peiffer A. M. et al. Radiation-induced brain injury: A review. *Front. Oncol.* 2012; 2: 73.

Поступила 24.06.2022.

Принята к печати 01.07.2022.



Ю. К. АБАЕВ

ЭЙНШТЕЙН МЕДИЦИНЫ

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Статья посвящена выдающемуся канадскому ученому, первооткрывателю общего адаптационного синдрома (стресс-реакция) Гансу Селье. Приведены биографические данные оригинального мыслителя, изменившего прежние представления о фазах развития патологических процессов и углубившего понимание закономерностей работы различных функциональных систем организма. Изложена история появления и сущность термина «стресс», общего адаптационного синдрома и основные этапы его изучения, отмечена роль исследователей — предшественников Г. Селье (К. Бернар, У. Кеннон). Отмечена положительная роль острого стресса. Подчеркнута революционность и значимость концепции стресса для биологии и медицины. Охарактеризованы взгляды Г. Селье на методологию научно-исследовательской работы. Уделено внимание системе этических положений (кодекс нравственности) ученого, отмечена противоречивость его взглядов в области социальных отношений. Исследования Г. Селье превратились в учение о стрессе, которое активно развивается во всем мире.

Ключевые слова: Г. Селье, стресс, стресс-реакция, общий адаптационный синдром, методология научно-исследовательской работы, этика, нравственность.

The article is devoted to the outstanding Canadian scientist, the discoverer of the general adaptation syndrome (stress-reaction) to Hans Selye. The biographical data of the original thinker who changed the previous ideas about the phases of the development of pathological processes and deepened the understanding of the laws of the work of various functional systems of the body are given. The history of the appearance and the essence of the term "stress", the general adaptive syndrome and the main stages of its study were described, the role of researchers — the predecessors of H. Selye (K. Bernard, W. Kennon) was noted. The positive role of acute stress was noted. The revolutionary and significance of the concept of stress for biology and medicine is emphasized. The views of H. Selye on the methodology of research work are characterized. Attention was paid to the system of ethical provisions (code of morality) of the scientist, the inconsistency of his views in the field of social relations was noted. The studies of H. Selye have turned into a doctrine of stress, which is actively developed all over the world.

Key words: H. Selye, stress, stress-reaction, general adaptive syndrome, methodology of research work, ethics, morality.

HEALTHCARE, 2022; 11: 60—69.

EINSTEIN OF MEDICINE

Yu. K. Abayev

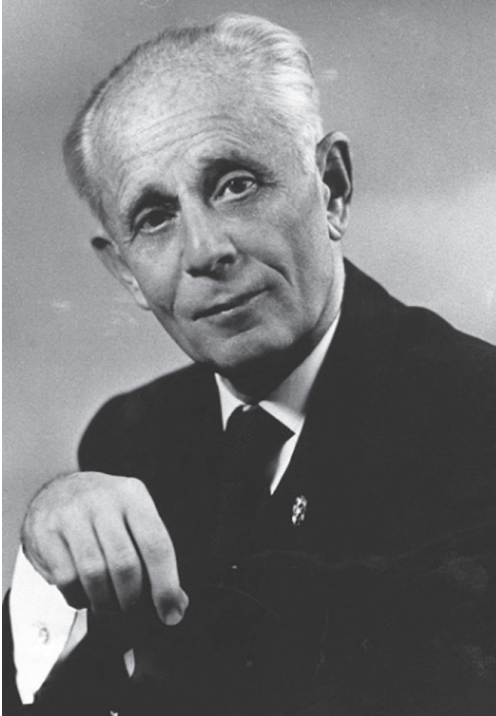
Стресс — это аромат и вкус жизни.

Г. Селье

Среди ученых XX столетия, оказавших решающее влияние на развитие биологии и медицины, Ганс Селье занимает почетное место. Он известен как исследователь общего адаптационного синдрома и автор универсальной концепции стресса. Неоценим его вклад в различные области знаний — общую патологию, патофизиологию, эндокринологию, социологию, психологию, философию. Научные взгляды ученого прошли испытание временем и признаны во всем мире, хотя он и незаслуженно обойден Нобелевской премией [1].

Ганс Гуго Бруно Селье родился 26 января 1907 г. в Вене. Его отец Гуго, венгр по национальности, военный врач, полковник австро-

венгерской армии был владельцем клиники в г. Комаром (после распада монархии разделился на венгерский Комаром и словацкий Комарно). Мать — Мария Феличита Лангбанк, хорошо образованная женщина, родом из Австрии. Он без труда выучил венгерский и немецкий языки, для обучения английскому и французскому были наняты гувернантки. В 4 года Селье знал четыре языка (в последующем будет свободно владеть десятью). Это привело к тому, что по утрам маленький Ганс испытывал сильное волнение, так как не мог сразу понять на каком из них следует говорить. Были и другие источники напряжения в его жизни — он не мог точно определить свою



Ганс Селье

национальность, однако самым неприятным было то, что длительное время ему не удавалось найти место, где можно было спокойно жить и работать.

Образование Г. Селье получил в Пражском, Римском и Парижском университетах. С 1929 по 1931 г. он был ассистентом кафедры экспериментальной патологии Пражского университета. Получив Рокфеллеровскую стипендию в 1931 г., собирался продолжить обучение в университете Дж. Хопкинса (США), однако не смог адаптироваться к местным академическим порядкам и уже собирался вернуться в Прагу, когда сокурсник предложил перевестись в университет Макгилла в Канаде. Он последовал совету, весьма своевременному, если учесть политическую обстановку в Европе начала 1930-х гг., и в Монреале наконец нашел место, которое станет его домом до конца жизни. С 1945 по 1976 г. Г. Селье — профессор и директор Института экспериментальной медицины и хирургии Монреальского университета (с 1979 г. — Международный институт стресса) [2, 3].

История открытия. Клинические лекции на медицинских факультетах издавна сопровождались демонстрацией больных. Так было и в Пражском университете на лекциях по внутренним болезням, которые в 1925 г. слушал студент Селье. Лектор демонстрировал больных и у каждого отмечал бледность кожных покро-

вов, слабость, апатию, потерю аппетита, снижение веса, боли в суставах, желудочно-кишечные расстройства и др. Молодого Селье заинтересовало: почему у пациентов с разными болезнями присутствуют общие признаки, неспецифичные для конкретной патологии. Профессор, которому он задал этот вопрос, ответил: «Не стоит обращать внимания на подобные мелочи».

Однако мысль о том, что разные причины болезней вызывают сходные проявления, не покидала будущего патолога. Г. Селье писал: «Я не мог понять, почему на протяжении всей истории медицины врачи концентрируют свои усилия на распознавании отдельных болезней и на поиск специфического лекарства для их лечения, не обращая ни малейшего внимания на гораздо более ясный синдром — просто быть больным». В дальнейшем он все больше убеждался, что существует совокупность универсальных симптомов, отражающих попытки организма противодействовать вредным факторам. «Болезнь, это не просто капитуляция перед патогеном, это также сражение ради здоровья; и, если нет сражения, нет болезни» (Г. Селье) [4].

Лишь спустя 10 лет ученому удалось приоткрыть завесу тайны синдрома «быть больным». Он обнаружил, что после инъекции экстракта яичников крысам у них наблюдались увеличение надпочечников, уменьшение тимуса и лимфатических узлов, язвы и кровотечения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Надеясь открыть новый гормон, Г. Селье провел аналогичные опыты с экстрактами плаценты и гипофиза и получил такие же результаты. Тогда он ввел крысам экстракты из разных органов (почки, печень и др.) — результат был аналогичным. Такое же, только гораздо более выраженное действие, наблюдалось и после инъекции токсичного формалина. Ученый понял, что надежды на открытие нового гормона не оправдались, и обнаруженная им триада симптомов лишь отражала ответ организма на введение чужеродного вещества. Однако, потерпев крах в попытках открыть новый гормон, Г. Селье вспомнил свои студенческие наблюдения на лекциях по внутренним болезням и неожиданно оказался на пороге другого, более грандиозного, открытия. Он писал: «Могло ли быть, что этот синдром у людей (чувство быть больным, диффузные боли в мышцах

и суставах, нарушения пищеварения с потерей аппетита и снижением веса) был клиническим эквивалентом экспериментального синдрома, триады (гипертрофии надпочечников, тимиколимфатической атрофии, язв желудочно-кишечного тракта), которую я производил различными токсическими субстанциями у крыс?» [5].

4 июля 1936 г. в журнале «Nature» в разделе «Письма к редактору» была опубликована краткая, состоящая из 74 строк заметка молодого ученого Г. Селье «Синдром, вызываемый разными повреждающими агентами», которая положила начало концепции стресса [6].

Концепция стресса. Создание концепции стресса, как и всякой большой научной теории, необходимо рассматривать, учитывая логику развития науки. Как ни велико значение личности ученого, в своем творчестве он зависит от объективных законов познания мира. Этим объясняется то, что научные открытия ученые совершают порой независимо друг от друга. Закон сохранения энергии почти одновременно установлен тремя учеными, еще девять вплотную приблизились к его открытию. У каждой научной идеи имеются предшественники, что касается стресса, то их, по мнению Г. Селье, было немало. Английский врач Т. Керлинг (1811—1888) в 1842 г. описал острые желудочно-кишечные изъязвления у больных с обширными ожогами тела. Венский хирург Т. Бильрот (1829—1894) в 1867 г. сообщил о таких же проявлениях после хирургических операций. Бактериологи Э. Ру (1853—1933) и А. Йерсен (1863—1943) в Пастеровском институте (Париж) наблюдали гипертрофию надпочечников у зараженных дифтерией морских свинок. В медицинской литературе часто сообщалось о «случайной» атрофии вилочковой железы у пациентов при различных заболеваниях [2].

Феномен «общего адаптационного синдрома» или «стресс-реакция» как ответ на воздействие факторов окружающей среды, превышающий некую критическую величину, возник, опираясь на представления французского физиолога К. Бернара (1813—1878), по мнению которого жизнь животных и растений поддерживает энергетический баланс, определяемый режимом питания («nutritional balance») организма. Живые организмы, особенно высокоразвитые, имеют «механизм поддержания постоянной и свободной жизни, независимой от изменений в окружающей среде» [7, 8]. Несмотря на

важность выдвинутой концепции, она получила развитие лишь полвека спустя в трудах американского физиолога У. Кеннона (1871—1945). В работах ученого стабильное состояние живого организма, параметры которого могут колебаться только в определенных пределах, получило название «гомеостаз». За этими пределами поддержание гомеостаза невозможно — возникают необратимые изменения и организм погибает [9, 10].

У. Кеннон использовал термины «стресс» и «напряжение» в их физическом понимании. Основанием послужила аналогичность процессов, происходящих при деформации различных материалов. Растущее в определенных пределах давление на какой-либо материал вызывает «эластичную» деформацию, которая обратима и полностью устраняется после прекращения действия внешней силы. Увеличение давления выше некоего «критического» предела ведет к «пластичной» деформации и структурным изменениям материала. Повторяющиеся изменения или дальнейший рост давления вызывают «усталость», потерю некоторых свойств материала и «ломкости». Аналогичные процессы происходят в живом организме. Г. Селье писал: «Как много идей Кеннона я воспринял! Ничего не могу с этим поделать, могу только испытывать благодарность за это» [11].

Развивая идеи У. Кеннона, Г. Селье предложил концепцию «стресса». Помимо специфического ответа в пределах гомеостатических возможностей организма, последний отвечает на «критические» воздействия неспецифической стереотипной реакцией, которую ученый назвал «общий адаптационный синдром» (стресс-реакция). «Стресс — это состояние неспецифического напряжения в живой материи, которое проявляется морфологическими изменениями в различных органах, особенно в эндокринных железах, контролируемых передней долей гипофиза» (Г. Селье). Синдром разворачивается в три стадии с начальным появлением острых симптомов (стадия тревоги), их последующим исчезновением (стадия резистентности) и, наконец, повреждением организма с полной утратой резистентности. Факторы, индуцирующие стресс-реакцию (стрессоры), различны по своей природе, но ответная реакция на них имеет ряд общих характерных черт — гипертрофия коркового слоя надпочечников, язвы желудочно-кишечного тракта, инволюция

тимико-лимфатического аппарата, угнетение функций щитовидной железы, продукции гонадотропинов, подавление репродуктивной функции [12].

Важность открытия Г. Селье состояла в том, что он заметил неспецифичность комплекса ответных реакций организма на разные стрессоры. Оказалось, что аналогичный ответ на внешние воздействия есть не только у млекопитающих, но и у насекомых, одноклеточных организмов и даже у отдельной клетки. Поэтому вполне оправданным выглядит распространение термина «стресс-реакция» на все живые организмы. Но неспецифичные для каждой группы родственных организмов конкретные механизмы стресс-реакции будут специфичны при сравнении неродственных таксонов, в этом случае термин «стресс» будет иметь совершенно иное содержание. В формировании любого ответа организма на внешнее воздействие участвует геном, перестройкой работы которого является адаптация к новым условиям. Но если адаптация невозможна в пределах возможностей генома, то есть выходит за пределы нормы реакции генотипа, в клетках развивается стресс-реакция. Геномный стресс, сопровождающийся структурной перестройкой генома, может привести к его дезинтеграции и гибели организма [13, 14].

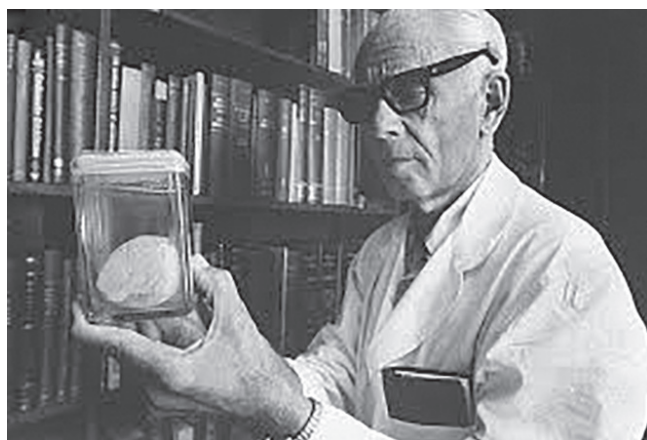
Г. Селье значительно расширил представление о стрессоре, имея в виду не только негативное физическое, химическое, биологическое воздействие на организм, но и любое действие, вызывающее сильную эмоционально окрашенную реакцию. Поводов для стресса предостаточно. Умение фантазировать, представлять всевозможные опасности и бояться того, что

может никогда не произойти — свойство человеческого разума, создающее основу для психологического стресса. Программа новостей может быть таким же стрессором, каким для первобытного человека было рычание тигра в зарослях леса [15].

Г. Селье выделил две формы стресса — положительный (эустресс) и отрицательный как состояние, вредное для здоровья (дистресс) (distress — истощение, несчастье), полагая, что организм не делает принципиального различия между ними. Ненависть или тоска с большой вероятностью способствуют возникновению дистресса, однако к причинам дистресса нельзя отнести все отрицательные эмоции, а все положительные рассматривать как защиту. Последствия горя и радости могут быть одинаковыми — такова смерть после неожиданно свершившихся надежд, однако есть и особенности. Г. Селье спрашивает: «Почему одна и та же работа может привести и к стрессу, и к дистрессу; почему стресс от рухнувшей надежды чаще приводит к заболеваниям, чем стресс от чрезмерной мышечной работы?» [4, 16].

Причины заболеваний и патологических состояний могут быть обусловлены эмоциями как приятными, так и неприятными [17]. И от радости можно умереть, что доказал Софокл (496 до н.э. — 406 до н.э.), скончавшись в момент бурного одобрения зрителями его пьесы. Ксеркс (519—465 до н.э.), царь Персии, разрушивший Вавилон, скончался от припадка неудержимого смеха. Сказанное согласуется с исходной формулировкой концепции общего адаптационного синдрома, согласно которой и положительные, и отрицательные эмоции вызывают биологически одинаковую стресс-реакцию. Г. Селье подчеркивал: не надо бояться стресса, это обязательный компонент жизни, он может не только снизить, но и повысить устойчивость организма. Стрессом являются любовь и творчество, безусловно приносящие удовольствие и защищающие от ударов жизни. Радость в исключительных случаях приводит к трагическим последствиям, в большинстве же случаев она стимулирует к жизни [18].

Положительная роль острого стресса. Острый стресс может играть положительную роль. В прошлом для лечения болезней применялись такие экстремальные меры, как обертывание мокрыми простынями и обливание холодной водой, кровопускание, инъекции



В рабочем кабинете

чужеродных веществ и даже введение возбудителя малярии, что иногда приводило к быстрому выздоровлению — организм словно «выпрыгивал» из болезни. Г. Селье объяснял это тем, что организм человека как ковер — служит дольше, если изнашивается равномерно. Если ходить по одному и тому же участку, ковер быстро протрется, так и длительная нагрузка на одни и те же структуры организма приведет к их повреждению. При болезни именно это и происходит — длительная изнуряющая нагрузка на какой-либо один орган или систему. В этом случае, стресс может воздействовать как удар по граммофону, у которого заела пластинка. Активация всех адаптационных систем позволяет равномерно распределить нагрузку между ними и в некоторых случаях снять непомерную ношу с одной структуры.

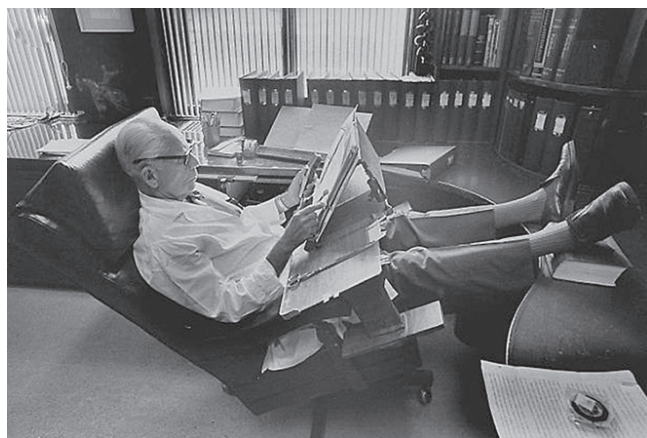
Несмотря на то что стресс лежит в основе многих заболеваний, нет смысла избегать стресса и вести растительную жизнь, так как «стресс — это соль жизни» (Г. Селье). Важно контролировать уровень стресса и следить за тем, чтобы все структуры организма «изнашивались» постепенно и равномерно. Именно этой цели и служат периодические встряски, к которым инстинктивно стремится каждый человек — приключения, путешествия или, по крайней мере, посещение парка аттракционов или просмотр боевиков. Используя релаксацию для уменьшения уровня повседневного стресса и периодически допуская в свою жизнь стресс как великий уравниватель, можно предупредить образование порочных кругов, ведущих к болезням адаптации, которые чаще всего возникают на стадии истощения, когда стресс пе-

рестает играть приспособительную роль, а ресурсы организма истощаются [18, 19].

Развитие учения о стрессе. Современная наука обогатила учение о стрессе. Установлено, что помимо пути «гипоталамус → гипофиз → кора надпочечников» стресс-реакция протекает и по другому пути. В качестве одного из важных пусковых механизмов стресс-реакции рассматривается возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы и выделение в кровь катехоламинов, прежде всего адреналина, секретлируемого мозговым слоем надпочечников. Высвобождение катехоламинов и кортикоидов мозговым слоем и корой надпочечников приводит к стимуляции или угнетению секреции гормонов следующего уровня регуляции: глюкагона, инсулина, половых гормонов, тиреоидных гормонов, соматотропного гормона, альдостерона, ангиотензина, ренина, вазопрессина, тирокальцитонина и др. Таким способом в ответную реакцию организма на действие стрессора вовлекаются одновременно и лавинообразно все физиологические системы, ткани и органы. Неизбежными спутниками стресса является активация свободно радикального и перекисного окисления липидов и белков (оксидативный стресс), повреждение или структурно-функциональная модификация клеточных мембран и органелл (клеточный стресс), образование митохондриальных пор с выходом из митохондрий индукторов апоптоза, синтез белков теплового шока, цитокинов, лейкотриенов, индукция синтеза эндотелинов, простагландинов, оксида азота.

К стимуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы непосредственное отношение имеют гипоталамические нейромедиаторы и пептиды — норадреналин, кортиколиберин, вазопрессин, возбуждающие аминокислоты, некоторые интерлейкины, фактор некроза опухоли, продукты пероксидации, оксид азота. Наряду с этим существуют нейроэндокринные механизмы, ограничивающие чрезмерную активацию секреции АКТГ и кортикостероидов. Прежде всего, сами кортикостероиды через рецепторы гиппокампа частично тормозят вышеуказанные механизмы стимуляции. В мозге роль «ограничителей» выполняют β -эндорфин, γ -аминомасляная кислота, дофамин, серотонин, гормон шишковидного тела мелатонин.

Развитие учения о стрессе привело к познанию механизмов воспаления и успешной борьбе



В библиотеке

с ним введением кортикостероидных гормонов, что способствовало значительному снижению смертности от ряда тяжелых заболеваний. Углубленное изучение биохимических процессов, возникающих при стрессе, привело к открытию некоронарогенных некрозов миокарда, возникающих вследствие прямого некротизирующего воздействия на мышцу сердца повышенных доз адреналина и норадреналина, уровень которых значительно повышается при воздействии стрессоров психоэмоционального характера. Концепция Г. Селье о генерализованном адаптационном синдроме распространилась на все области медицины. Появились важные данные о роли стресса в возникновении онкологических заболеваний, психических нарушений, половых расстройств и других жизненно важных процессов.

Выраженность стрессорных реакций и их последствия для организма имеют отчетливые возрастные особенности. Индуцированный хронический гестационный стресс (иммобилизация, гипоксия, физическое и психологическое напряжение, голодание) способен задержать нормальное развитие плода. В результате создаются предпосылки для метаболических нарушений, сердечно-сосудистой и другой патологии во взрослой жизни (фетальное программирование, гипотеза Баркера). Следствием тяжелого стресса, особенно в неблагоприятных экологических, производственных, социальных и бытовых условиях, является снижение фертильного потенциала у женщин и мужчин. При старении адаптационные резервы эндокринной системы снижаются, что дало основание геронтологу академику В. В. Фролькису (1924—1999) обозначить данное состояние как «стресс-возраст-синдром». Медицина катастроф и неотложных состояний, космическая, радиационная, репродуктивная, спортивная медицина, медицинская психология и многие другие дисциплины — все они в той или иной степени опираются на теорию стресса [2, 13, 15].

От мечты к открытию. Наука — это особая система, у которой имеется своя среда. Этой научной среде — ученым, их психологии и отношениям между ними Г. Селье посвятил книгу «Как стать ученым: от мечты к открытию» — замечательный образец подхода исследователя к решению научных проблем. Автор задумал рассмотреть научный процесс изнутри, описать, как живут и работают обитатели мира науки. Он не претендовал на теоретические

обобщения, подобные тем, к которым пришел, изучая стресс и его механизмы. Главной задачей было рассказать об искусстве исследования, необходимых для успеха личных качествах и заботах руководителя научного коллектива. Г. Селье показал ошибочность представления о так называемом логическом научном методе, якобы гарантирующем, подобно алгоритму, безошибочное решение научной проблемы. В действительности философия научного исследования совсем не такова. В творчестве ученого многое зависит от интуиции, воображения, от случая и обстоятельств, которые ученый, приступая к исследованию, предвидеть не может. И, тем не менее, «случайное» открытие всегда предполагает упорный систематический труд. «Случай благоприятствует подготовленному уму» (Л. Пастер). В истории науки немало прецедентов, которые подтверждают этот афоризм, предостерегая от соблазна надеяться только лишь на озарение.

Для продуктивной работы в науке важен общий подход к объектам изучения, своеобразие которого, по мнению Г. Селье, заключается в том, что «я ощущаю себя как-то ближе к Матери-Природе, когда могу наблюдать ее непосредственно теми органами чувств, которые она сама мне дала, чем когда между нами стоят инструменты, так часто искажающие ее облик... Порой мне казалось, что я выгляжу «отсталым» в этой моей страсти к простоте и всеохватывающему подходу. Тем более что в науке сегодня действует совершенно противоположная тенденция. Создаются все более сложные средства для все более глубокого «копания» в каком-то одном месте. Разумеется, это необходимо, но не для всех... Узкий специалист теряет общую перспективу, более того, я уверен, что всегда будет существовать потребность в ученых-интеграторах, натуралистах, постоянно стремящихся к исследованию достаточно обширных областей знания» [20].

Наблюдательность ценна во всех профессиях, но особенно в науке — это важнейшее качество исследователя. Над входом в Международный институт стресса начертаны слова «Ни престиж предмета твоих исследований, ни мощь твоего инструментария, ни степень твоей эрудиции, ни точность твоего планирования не смогут заменить оригинальности твоего подхода и остроты твоего наблюдения». Необходимо отметить, что великий физиолог И. П. Павлов

на фасаде главного здания в Колтушах велел высечь слово «наблюдательность», напоминая этим своим сотрудникам, что он считает особо важным это качество. Именно наблюдательность и оригинальность подхода к изучению жизнедеятельности, которые отстаивал Г. Селье и о которых стремился поведать в своей книге, обусловили его выдающийся вклад в науку XX столетия.

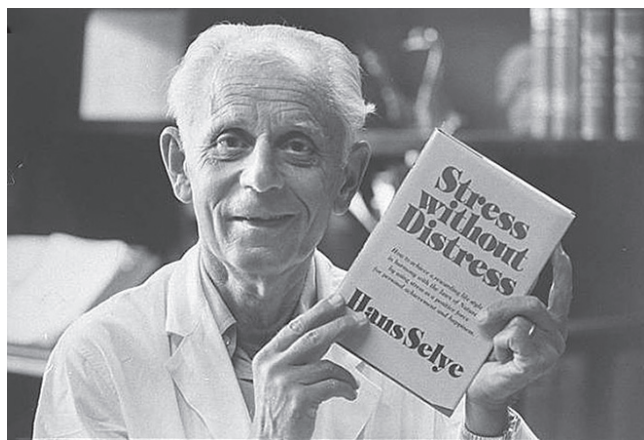
Кроме признания научных заслуг Г. Селье, весь мир видит в нем образец личности, для которой не существовало ничего, кроме страстного и бескорыстного служения научной истине. Он считал науку средством, которое способно спасти человечество от бедствий, нищеты и болезней. Быть может, этот нравственный мотив должен и сегодня поддерживать ученого в его нелегком труде больше, чем любые иные побуждения. И хотя биологи и врачи — не физики, открытия которых изменили судьбу человеческой цивилизации, и от них зависит решение многих человеческих проблем, их деятельность при определенных условиях может быть направлена на уничтожение жизни. В 1934 г. И. П. Павлов писал одному из создателей современной физики Нильсу Бору (1885—1962): «Сейчас наука является противоречивой, работая одновременно и для счастья человека, и для его гибели. Будет ли этот вопиющий контраст когда-либо разрешен? Уничтожит ли когда-нибудь наука этот позор для человеческой мысли?» Эти слова были написаны, когда ни великий физиолог, ни его адресат — знаменитый датский ученый, не знали о том, что физика стоит на пороге создания смертоносного атомного оружия.

Эйнштейн медицины. В 1956 г., когда Г. Селье опубликовал книгу «Стресс жизни», его назвали «Эйнштейн медицины». И хотя ученые никогда не встречались, общее в их творческих биографиях присутствует. А. Эйнштейн оказался в числе первых, кто сразу оценил важность исследований по изучению стресса. Он обратился к Г. Селье с письмом, в котором поддержал идею создания «единой теории медицины». Жизнь существует в постоянно меняющемся мире, поэтому Природа должна обеспечивать живые организмы адаптирующими системами, которые позволяют сохранить их внутреннюю среду в нормальных пределах. Исследования Г. Селье подтвердили, что адаптационные процессы постоянно происходят

в человеческом организме. «Адаптивность, — подчеркивал Г. Селье, — является наиболее выдающейся характеристикой жизни... Более того — биологическая адаптивность и есть жизнь» [21].

А. Эйнштейн считал, что существующий мир имеет рациональную структуру. Он писал немецкому физика Макс Борну (1882—1970): «Ты веришь в играющего в кости бога, а я — в полную закономерность в мире объективного сущего» (Б. Г. Кузнецов). Г. Селье придерживался той же точки зрения, но по отношению к живой природе, распространяя ее на морально-этические нормы. «Я уверен, — говорил он, — что любой принцип человеческого поведения должен быть основан на объективных биологических законах». А. Эйнштейн верил в высшую гармонию существования мира и всю жизнь искал пути к этой гармонии. «Без веры во внутреннюю гармонию нашего мира не могло бы существовать науки», — писал он в «Эволюции физики» [22]. Творческая деятельность Г. Селье также была направлена на поиск гармонии существования человека, на разработку методов нейтрализации последствий внутренней и внешней дисгармонии человеческой природы.

Этическое учение (кодекс нравственности). В области биологии взгляды Г. Селье отчетливы и последовательны, но как только он покидает профессиональную сферу и углубляется в область социальных отношений, его общественная позиция и мировоззрение оказываются не столь убедительны. Г. Селье искренне считал, что его «философия жизни» возникла из размышлений над проблемами стресса. Он против войны, против насилия и ограничения свободы мысли, против нищеты, но его



Любимая книга Г. Селье

идеалы весьма расплывчаты. Общественная позиция Г. Селье — это позиция абстрактного гуманизма. Противоречивость взглядов Г. Селье наглядно проявилась в его любимом детище — книге «Стресс без дистресса», главная особенность которой — сочетание исключительной глубины биологического мышления с политической наивностью [3].

В первой половине книги, где Г. Селье излагает учение об общем адаптационном синдроме, он является оригинальным мыслителем, изменившим прежние представления о фазах развития патологических процессов, углубившим понимание закономерностей работы различных функциональных систем организма, адаптирующегося к внешней среде. Эта часть книги написана легко, с той сжатой энергией и точностью языка, которые даются лишь тем, кто глубоко и свободно владеет предметом. Во второй части книги Г. Селье формулирует кодекс нравственности, который называет принципом «альтруистического эгоизма». Это система этических ценностей, которой он придает настолько большое значение, что, не колеблясь, заявляет: «Я считал бы главным достижением своей жизни, если бы мне удалось рассказать об альтруистическом эгоизме так ясно и убедительно, чтобы сделать его девизом общечеловеческой этики».

Принцип «альтруистического эгоизма» сводится к трем пунктам. Во-первых, автор переносит законы, которые имеют биологическое обоснование на систему межличностных, межнациональных и даже межгосударственных отношений. Во-вторых, в основу альтруистического эгоизма положено, как считает Г. Селье, вполне реалистическое и потому легко осуществимое жизненное правило — поступай так, чтобы завоевать любовь других людей. В-третьих, следуя этому правилу, человек вызовет расположение и доброжелательное отношение окружающих и тем самым создаст для себя максимум безопасности и возможностей успеха [19].

Г. Селье стремится к строго научному построению, однако сама по себе процедура переноса законов биологического развития в сферу общественных отношений уже есть отход от «строго научного метода». Это рассуждение по аналогии или правдоподобное рассуждение, которое не имеет доказательной силы. Если бы физик вздумал объяснять закономерности вос-

палительного процесса путем простого переноса законов термодинамики, Г. Селье опротестовал бы такую вольность и стал бы отстаивать качественное своеобразие биологических явлений и законов, управляющих ими. Но столь же неправомерно переносить и биологические законы на ту область, в которой они не действуют. Принцип альтруистического эгоизма, каким его представляет Г. Селье, исходит из высокогуманизма. Вряд ли кто-нибудь станет возражать против стремления «завоевать доброе отношение людей» в повседневных отношениях с сотрудниками, знакомыми, друзьями, родными, то есть с более или менее близким кругом единомышленников. Но адекватен ли этот принцип в качестве фундамента этической системы и научно обоснованного нравственного принципа для всего человечества? [3].

Г. Селье поставил важный мировоззренческий вопрос о связи конкретных научных знаний и нравственного поведения человека. Пожалуй, непосредственный переход от конкретных научных знаний к принципам этического поведения сам по себе достаточно искусственен. Однако нет сомнения в том, что нравственные устои влияют на пафос творчества и настоящий ученый видит в этом исходную мотивацию своей научной деятельности. Когда же он формулирует конкретные вопросы своей науки, они имеют вокруг себя священный нимб, освещаются им и в каждой, на первый взгляд, индифферентной научной мысли мы видим основание смысла человеческого бытия. Оно наполняется конкретным содержанием, мотивирует творческое вдохновение и подсказывает человеку путь от мечты к открытию. Когда-то основоположник квантовой физики Макс Планк (1858—1947) совершенно неожиданно закончил свою работу о динамической и статистической картине мира словами: «Все, что я говорил о законах физики, интересно, но главное заключается в том, как человек должен поступать».

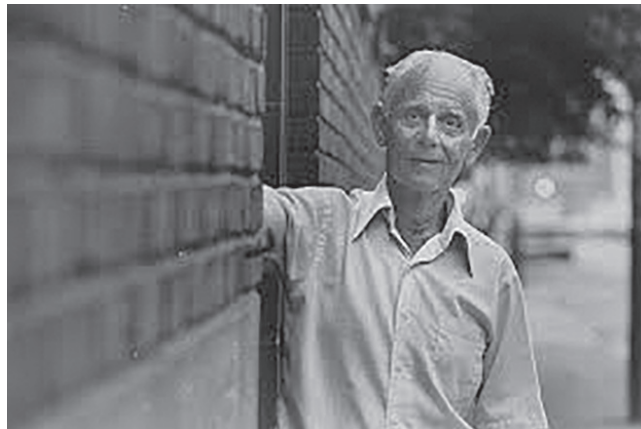
Заключение

Г. Селье — один из ученых, которые оказали огромное влияние на биологическую и медицинскую науку не столько конкретными открытиями, сколько новаторскими и чрезвычайно плодотворными идеями. Не случайно слово «стресс» и обозначаемое им понятие получили широкое распространение не только в науке, но и в повседневной жизни. Коллеги

характеризовали Г. Селье как природного трудоголика, бесконечно преданного своему делу и, как признавал сам ученый, он «с трудом мог представить себе большую пытку, чем быть вынужденным валяться на пляже и ничего не делать». Он вставал в 5 часов утра, посвящал исследованиям 10—14 часов в день и был одним из тех, кто приносит работу домой, причем в буквальном смысле — свой дом в Монреале, здание напротив кампуса университета Макгилла он переоборудовал в лабораторию.

В карьере Г. Селье было достаточно дистрессов, некоторые его идеи были не понятными, другие — дискуссионными. Но, как отмечал сам ученый, научные теории формулируют не для того, чтобы каждый раз быть абсолютно верными, их ценность зачастую состоит в том, что они помогают начать дискуссию и мотивируют ученых продолжать исследования, подтверждая или опровергая сделанные предположения. В этом Г. Селье, впервые начавший системно изучать стресс, безусловно, преуспел. Он был первопроходцем, но не был непогрешимым провидцем. Выдвигал смелые гипотезы, иногда они оказывались спорными, причем настолько, что это стоило ученому Нобелевской премии, на которую его с 1949 г. номинировали 17 раз. Однако даже без Нобелевской премии он — один из самых титулованных ученых в биологии и медицине. Г. Селье оставил внушительное наследие — 40 книг и более 1700 научных публикаций. В ознаменование научных заслуг Г. Селье избран почетным членом многочисленных отечественных и зарубежных академий и научных обществ, почетным доктором 43 университетов. Он удостоен высшей государственной награды — Ордена Канады. Университет в Брно (Чехия) учредил медаль имени Г. Селье, присуждаемую за вклад в развитие общей патологии.

Незадолго до своей кончины Г. Селье писал: «Некоторые религии и философии устарели, другие продолжают оказывать сильное влияние на поведение человека. Главной их задачей по-прежнему остается достижение человеком внутреннего мира, а также мира между людьми и между человеком и природой. ...Пути и способы управления стрессами в повседневной жизни, которые я разработал за четыре десятилетия исследований стресса, — это как бы



Г. Селье. 1980 г.

мои «посланники» тем людям, которые стремятся достичь некоторой степени удовлетворения своих жизненных запросов. Я глубоко верю, что если бы мне удалось раскрыть кодекс поведения человека, я бы достиг чего-то совершенно необходимого, того что в будущем вдохновляло бы и других. ...Моя работа по стрессу далека от завершения, и я понимаю, что мне не увидеть ее конца, ибо мы постоянно сталкиваемся с новыми способами рассмотрения почти всех биологических проблем. Не преувеличивая можно сказать, что так будет всегда, пока существуют биология и медицина. В этом плане изучение стресса стоит в одном ряду с учениями о метаболизме, наследственности и биологическом развитии».

Г. Селье умер 16 октября 1982 г. в Монреале.

Контактная информация:

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, и. о. главного редактора.

Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение».

Ул. Фабрициуса, 28, к. 402, 220007, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 368-86-82.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кандрор В. И., Селье Г. Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. Москва: Советская энциклопедия; 1984. 23: 90—9.
2. Апчел В. Я., Лымаренко В. М., Павлова Н. В., Леонтьев О. В. Исторические аспекты изучения проблемы стресса. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 4(40): 255—60.
3. Саарма Ю. М. Предисловие. Г. Селье. Стресс без дистресса. Москва: Прогресс; 1979. 126 с.
4. Селье Г. На уровне целого организма. Пер. с англ. Москва: Наука; 1972. 122 с.
5. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Москва: Медгиз; 1960. 254 с.
6. Selye H. Syndrome produced by diverse noxious agents. Nature. 1936; 138(3479): 32.
7. Карлик Л. Н. Клод Бернар. Москва: Наука; 1964. 270 с.

8. Gross C. G. *Claude Bernard and the constancy of the internal environment. Neuroscientist.* 1998; 4(5): 380—85.
9. Cannon W. B. *The Wisdom of the Body.* New York: W. W. Norton & Co. Inc.; 1932. 312 p.
10. Cannon W. B. *Stresses and strains of homeostasis. Am. J. Med. Sci.* 1935; 189(1): 1—14.
11. Селье Г. *Сорок лет научно-исследовательской работе в медицине. Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 1969; 3: 91—4.
12. Selye H. *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress.* Montreal: Med. Publ., ACTA Inc; 1950. 727 p.
13. Дюжикова Н. А., Даев Е. В. *Геном и стресс-реакция у животных и человека. Экологическая генетика.* 2018; 16(1): 4—26.
14. Ингель Ф. И., Прихожан Л. М., Геворкян Н. М. и др. *Длительный психозмоциональный стресс как индуктор мутаций у млекопитающих и модификатор мутагенеза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1993; 116(9): 307—9.
15. Китаев-Смык Л. А. *Психология стресса. Психологическая антропология стресса.* Москва: Наука; 2009. 943 с.
16. Апчел В. Я., Цыган В. Н. *Стресс и стрессоустойчивость человека.* СПб.: ВМА; 1999. 86 с.
17. Holmes T. H., Rahe R. H. *The Social readjustment rating scale. J. Psychosom. Res.* 1967; 11(2): 213—8.
18. Селье Г. *Стресс без дистресса.* Москва: Прогресс; 1979. 126 с.
19. Selye H. *The Stress of Life.* New York: McGraw-Hill Book Co; 1956. 325 p.
20. Селье Г. *От мечты к открытию: как стать ученым.* Москва: Прогресс, 1987. 366 с.
21. Khrol I. *Einstein and Selye. (To the anniversary of dr. Hans Selye). Rejuvenation.* 1977; 5(2): 39—44.
22. Кузнецов Б. Г. *Эйнштейн.* Москва: АН СССР; 1963. 414 с.
4. Selye H. *At the Level of an Entire Organism.* Moscow: Nauka; 1972. 122 s. [(in Russian)]
5. Selye H. *The Story of the Adaptation Syndrome.* Moscow: Medgiz; 1960. 254 s. [(in Russian)]
6. Selye H. *Syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature.* 1936; 138(3479): 32.
7. Karlik L. N. *Klod Bernar.* Moscow: Nauka; 1964. 270 s. [(in Russian)]
8. Gross C. G. *Claude Bernard and the constancy of the internal environment. Neuroscientist.* 1998; 4(5): 380—85.
9. Cannon W. B. *The Wisdom of the Body.* New York: W. W. Norton & Co. Inc.; 1932. 312 p.
10. Cannon W. B. *Stresses and strains of homeostasis. Am. J. Med. Sci.* 1935; 189(1): 1—14.
11. Selye H. *Forty years of research work in medicine. Patologicheskaya fiziologiya i ehkperimentalnaya terapiya.* 1969; 3: 91—4. [(in Russian)]
12. Selye H. *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress.* Montreal: Med. Publ., ACTA Inc; 1950. 727 p.
13. Dyuzhikova N. A., Daev E. V. *Genome and stress-reaction in animals and humans. Ehkologicheskaya genetika.* 2018; 16(1): 4—26. [(in Russian)]
14. Ingel F. I., Prikhozhan L. M., Gevorkyan N. M. i dr. *Long emotional stress as an inducer of mutations in mammals and modifier mutagenesis. Byulleten ehksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 1993; 116(9): 307—9. [(in Russian)]
15. Kitaev-Smyk K. A. *Psychology of Stress. Psychological Anthropology of Stress.* Moscow: Nauka; 2009. 943 s. [(in Russian)]
16. Apchel V. Ya., Tsygan V. N. *Human Stress and Stress Resistance.* SPb: VMA; 1999. 86 s. [(in Russian)]
17. Holmes T. H., Rahe R. H. *The Social readjustment rating scale. J. Psychosom. Res.* 1967; 11(2): 213—8.
18. Selye H. *Stress without Distress.* Moscow: Progress; 1979. 126 s. [(in Russian)]
19. Selye H. *The Stress of Life.* New York: McGraw-Hill Book Co; 1956. 325 p.
20. Selye H. *From Dream to Discovery: on being a Scientist.* Moscow: Progress; 1987. 366 s. [(in Russian)]
21. Khrol I. *Einstein and Selye. (To the anniversary of dr. Hans Selye). Rejuvenation.* 1977; 5(2): 39—44.
22. Kuznetsov B. G. *Einshtein.* Moscow: AN SSSR; 1963. 414 s. [(in Russian)]

REFERENCES

1. Kandror V. I., Selye H. *The Gread Medical Encyclopedia.* 3-e izd. Moscow: Sovetskaya ehtsiklopediya; 1984: 23: 90—1. [(in Russian)]
2. Apchel V. Ya., Lymarenko V. M., Pavlova N. V., Leontev O. V. *Historical aspects of stress problem study. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2012; 4(40): 255—60. [(in Russian)]
3. Saarma Yu. M. *Preface. H. Selye. Stress without Distress.* Moscow: Progress; 1979. 126 s. [(in Russian)]

Поступила 12.09.2022.

Принята к печати 30.09.2022.

Поправка

В статье Е. П. Мартынова и соавт. “Отдаленные результаты хирургического и комплексного лечения с использованием неоадьювантной и адьювантной химиолучевой терапии при резектабельном раке поджелудочной железы”, опубликованной в № 10, 2022 г., на стр. 42, рис. 3 вместо 12,0 следует читать 17,0.



ГАНС СЕЛЬЕ

СТРЕСС ЖИЗНИ

Что такое стресс? Каждый человек испытывал его, все говорят о нем, но почти никто не берет на себя труд выяснить, что же такое стресс. Многие слова становятся модными, когда научное исследование приводит к возникновению нового понятия, влияющего на повседневное поведение или на образ наших мыслей по коренным жизненным вопросам. Термины «дарвиновская эволюция», «аллергия» или «психоанализ» уже прошли пик своей популярности в гостиных и в разговорах за коктейлями. Но мнения, высказываемые в таких беседах, редко бывают основаны на изучении работ ученых, которые ввели эти понятия. В наши дни много говорят о стрессе, связанном с административной или диспетчерской работой, с загрязнением окружающей среды, с выходом на пенсию, с физическим напряжением, семейными проблемами или смертью родственника. Но многие ли из горячих спорщиков, защищающих свои твердые убеждения, утруждают себя поисками подлинного значения термина «стресс» и механизмов его? Большинство людей никогда не задумывались над тем, есть ли разница между стрессом и дистрессом! Слово «стресс», так же как «успех», «неудача» и «счастье», имеет различное значение для разных людей. Поэтому дать его определение очень трудно, хотя оно и вошло в нашу обыденную речь.

Не является ли «стресс» просто синонимом «дистресса» (*distress* (англ.) — горе, несчастье, недомогание, истощение, нужда; *stress* (англ.) — давление, нажим, напряжение). Что это: усилие, утомление, боль, страх, необходимость сосредоточиться, унижение публичного порицания, потеря крови или даже неожиданный огромный успех, ведущий к ломке всего жизненного уклада? Ответ на этот вопрос — и да, и нет. Вот почему так трудно дать определение стресса. Любое из перечисленных условий может вызвать стресс, но ни одно из них нельзя выделить и сказать: вот это и есть стресс, потому что этот термин в равной мере относится и ко всем другим.

Как же справиться со стрессом жизни, если мы не можем даже определить его? Бизнесмен, испытывающий постоянное давление со стороны клиентов и служащих; диспетчер аэропорта, который знает, что минутное ослабление внимания — это сотни погибших; спортсмен, безумно жаждущий победы, муж, беспомощно наблюдающий, как его жена медленно и мучительно умирает от рака, — все они испытывают стресс. Их проблемы совершенно различны, но

медицинские исследования показали, что организм реагирует стереотипно, одинаковыми биохимическими изменениями, назначение которых — справиться с возросшими требованиями к человеческой машине.

Факторы, вызывающие стресс, — стрессоры, различны, но они пускают в ход одинаковую, в сущности, биологическую реакцию стресса. Различие между стрессором и стрессом было, вероятно, первым важным шагом в анализе этого биологического явления, которое мы все слишком хорошо знаем по собственному опыту. Но если мы хотим использовать результаты лабораторных исследований стресса для выработки жизненной философии, если мы хотим избежать вредных последствий стресса и в то же время не лишать себя радости свершения, нам следует больше знать о природе и механизме стресса. Чтобы преуспеть в этом, чтобы заложить краеугольный камень научной философии поведения — разумной профилактической и терапевтической науки о поведении человека, мы должны вникнуть в основные данные лабораторных исследований.

Логично начать с того, что врачи обозначают термином «стресс» и одновременно познакомить читателя с некоторыми важными специальными терминами. Стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявление ему требования. Чтобы понять это определение, нужно сперва объяснить, что мы подразумеваем под словом «неспецифический». Каждое предъявленное организму требование в каком-то смысле своеобразно или специфично. На морозе мы дрожим, чтобы выделить больше тепла, а кровеносные сосуды кожи сужаются, уменьшая потерю тепла с поверхности тела. На солнцепеке мы потеем, и испарение пота охлаждает нас. Если мы съели слишком много сахара и содержание его в крови поднялось выше нормы, мы выделяем часть и сжигаем остальное, так что уровень сахара в крови нормализуется. Мышечное усилие, например, бег вверх по лестнице с максимальной скоростью, предъявляет повышенные требования к мускулатуре и сердечно-сосудистой системе. Мышцы нуждаются в дополнительном источнике энергии для такой необычной работы, поэтому сердцебиение становится чаще и сильнее, повышенное кровяное давление расширяет сосуды и улучшается кровоснабжение мышц.

Каждое лекарство и гормон обладают специфическим действием. Мочегонные увеличивают выделение

мочи, гормон адреналин учащает пульс и повышает кровяное давление, одновременно поднимая уровень сахара в крови, а гормон инсулин снижает содержание сахара. Однако независимо от того, какого рода изменения в организме они вызывают, все эти агенты имеют и нечто общее. Они предъявляют требования к перестройке. Это требование неспецифично, оно состоит в адаптации к возникшей трудности, какова бы она ни была. Другими словами, кроме специфического эффекта, все воздействующие на нас агенты вызывают также и неспецифическую потребность осуществить приспособительные функции и тем самым восстановить нормальное состояние. Эти функции независимы от специфического воздействия. Неспецифические требования, предъявляемые воздействием как таковым, — это и есть сущность стресса.

С точки зрения стрессовой реакции не имеет значения, приятна или неприятна ситуация, с которой мы столкнулись. Имеет значение лишь интенсивность потребности в перестройке или в адаптации. Мать, которой сообщили о гибели в бою ее единственного сына, испытывает страшное душевное потрясение. Если много лет спустя окажется, что сообщение было ложным и сын неожиданно войдет в комнату целым и невредимым, она почувствует сильнейшую радость. Специфические результаты двух событий — горе и радость — совершенно различны, даже противоположны, но их стрессорное действие — неспецифическое требование приспособления к новой ситуации может быть одинаковым.

Нелегко представить себе, что холод, жара, лекарства, гормоны, печаль и радость вызывают одинаковые биохимические сдвиги в организме. Однако дело обстоит именно так. Количественные биохимические измерения показывают, что некоторые реакции неспецифичны и одинаковы для всех видов воздействий. Медицина долго не признавала существования такого стереотипного ответа. Казалось нелепым, что разные задачи, фактически все задачи, требуют одинакового ответа. Но если задуматься, то в повседневной жизни много аналогичных ситуаций, когда специфические явления имеют в то же время общие неспецифические черты.

На первый взгляд трудно найти «общий знаменатель» для человека, стола и дерева, но все они обладают весом. Нет невесомых объектов. Давление на чашу весов не зависит от таких специфических свойств, как температура, цвет или форма. Точно так же стрессорный эффект предъявленных организму требований не зависит от типа специфических приспособительных ответов на эти требования. Разные домашние предметы — обогреватель, холодильник, звонок и лампа, дающие соответственно тепло, холод, звук и свет, зависят от общего фактора — электроэнергии. Первобытному человеку, никогда не слышавшему об электричестве, трудно было бы поверить, что эти столь непохожие явления нуждаются в одном источнике энергии.

Чем не является стресс

Термин «стресс» часто употребляют весьма вольно, появилось множество путаных и противоречивых определений и формулировок. Поэтому полезно будет сказать, чем не является стресс. Стресс — это не просто нервное напряжение. Этот факт нужно особенно подчеркнуть. Многие неспециалисты и даже отдельные ученые склонны отождествлять биологический стресс с нервной перегрузкой или сильным эмоциональным возбуждением. Совсем недавно д-р Дж. Мейсон, бывший президент Американского психосоматического общества и один из наиболее известных исследователей психологических и психопатологических аспектов биологического стресса, посвятил прекрасный очерк анализу теории стресса. Он считает общим знаменателем всех стрессоров активацию «физиологического аппарата, ответственного за эмоциональное возбуждение, которое возникает при появлении угрожающих или неприятных факторов в жизненной ситуации, взятой в целом». У человека с его высокоразвитой нервной системой эмоциональные раздражители — практически самый частый стрессор и, конечно, такие стрессоры обычно наблюдаются у пациентов психиатра. Но стрессовые реакции присущи и низшим животным, вообще не имеющим нервной системы, и даже растениям. Более того, так называемый стресс наркоза — хорошо известное явление в хирургии, и многие исследователи пытались справиться с этим нежелательным осложнением отключения сознания.

Стресс не всегда результат повреждения. Мы уже говорили, что несущественно, приятен стрессор или неприятен. Его стрессорный эффект зависит от интенсивности требований к приспособительной способности организма. Любая нормальная деятельность — игра в шахматы и даже страстное объятие может вызвать значительный стресс, не причинив никакого вреда. Вредоносный или неприятный стресс называют «дистресс». Слово «стресс» пришло в английский язык из старофранцузского и средневекового английского и вначале произносилось как «дистресс». Первый слог постепенно исчез из-за «смазывания» или «проглатывания», подобно тому, как дети превращают слово «because» в «cause». Теперь слова эти имеют различное значение, несмотря на общность происхождения, так же как в литературном языке мы отличаем «because» (потому что) от «cause» (причина).

Деятельность, связанная со стрессом, может быть приятной или неприятной. Дистресс всегда неприятен. Стресса не следует избегать. Впрочем, как явствует из определения, приведенного в начале главы, это и невозможно. В обиходной речи, когда говорят, что человек «испытывает стресс», обычно имеют в виду чрезмерный стресс, или дистресс, подобно тому, как выражение «у него температура» означает, что у него повышенная температура, то есть жар. Обычная же теплопродукция — неотъемлемое свойство жизни. Независимо от того, чем вы заняты или

что с вами происходит, всегда есть потребность в энергии для поддержания жизни, отпора нападению и приспособления к постоянно меняющимся внешним воздействиям. Даже в состоянии полного расслабления спящий человек испытывает некоторый стресс. Сердце продолжает перекачивать кровь, кишечник переваривать вчерашний ужин, а дыхательные мышцы обеспечивают движение грудной клетки. Даже мозг не полностью отдыхает в периоды сновидений.

Полная свобода от стресса означает смерть. Стресс связан с приятными и неприятными переживаниями. Уровень физиологического стресса наиболее низок в минуты равнодушия, но никогда не равен нулю (это означало бы смерть). Приятное и неприятное эмоциональное возбуждение сопровождается возрастанием физиологического стресса (но не обязательно дистресса). Та же самая диаграмма может быть использована для иллюстрации стресса, вызванного разными степенями возбуждения, если слова «крайне неприятно» заменить словом «депривация» (отсутствие раздражителей), а слово «крайне приятно» — словом «чрезмерно» (избыточное раздражение).

Согласно нашей гипотезе, депривация и избыточное раздражение в равной мере сопровождаются возрастанием стресса, порою до степени дистресса. Вопреки расхожему мнению мы не должны, да и не в состоянии избегать стресса. Но мы можем использовать его и наслаждаться им, если лучше узнаем механизм и выработаем соответствующую философию жизни.

Оптимальный уровень стресса

Расположение и благодарность, а также их антиподы — ненависть и жажда мести более всех других чувств ответственны за наличие или отсутствие вредного стресса (дистресса) в человеческих отношениях. Сильные положительные или отрицательные чувства тесно связаны с условными рефлексам, которые первым начал изучать русский физиолог Иван Петрович Павлов. В отличие от врожденных безусловных реакций, условные рефлексы приобретаются в результате повторных сочетаний и обучения. Мы на опыте постигаем необходимость избегать всего, что вызывает отрицательные эмоции или приводит к наказанию, и усваиваем те формы поведения, которые приносят поощрение и вознаграждение, то есть вызывают положительные чувства. На клеточном уровне обучение зависит главным образом от химического обусловливания и сводится к выработке защитных веществ типа гормонов или антител и модификации их действия с помощью других химических соединений (например, питательных веществ).

В наших экспериментах мы много раз видели, что кратковременный стресс может привести к выгодам и потерям. Они поддаются точному учету, можно объективно измерить признаки физиологического сопротивления. Когда все тело подвергается кратковременному интенсивному стрессу, результат бывает либо благотворным (при шоковой терапии), либо вредным (как

в состоянии шока). Когда стрессу подвергается лишь часть тела, результатом может быть возросшая местная сопротивляемость (адаптация, воспаление) или гибель тканей, в зависимости от обстоятельств. Ответ на стрессор регулируется в организме системой противостоящих друг другу сил, таких как кортикоиды, которые либо способствуют воспалению, либо гасят его, и нервные импульсы, выделяющие адреналин или ацетилхолин. Мы научились также отличать синтоксические соединения от кататоксических, которые представляют собой сигналы — терпеть или атаковать.

Существует стереотипная физическая модель ответа на стресс независимо от его причины. Исход взаимодействия со средой зависит в такой же мере от наших реакций на стрессор, как и от природы этого стрессора. Нужно осуществить разумный выбор: или принять брошенный вызов и оказать сопротивление или уступить и покориться.

Мы довольно подробно обсудили медицинские аспекты сложных взаимоотношений между химическими воздействиями, которым мы подвержены, и ответами организма на эти воздействия. Психический стресс, вызываемый отношениями между людьми, а также их положением в обществе, регулируется удивительно похожим механизмом. В какой-то момент возникает столкновение интересов — стрессор; затем появляются сбалансированные импульсы — приказы сопротивляться или терпеть. Непроизвольные биохимические реакции организма на стресс управляются теми же законами, которые регулируют произвольное межличностное поведение.

В зависимости от наших реакций решение оказать сопротивление может привести к выигрышу или проигрышу, но в наших силах отвечать на раздражитель с учетом обстановки, поскольку мы знаем правила игры. На автоматическом, произвольном уровне выгода достигается с помощью химических ответов (иммунитет, разрушение ядов, заживление ран и т.д.), которые обеспечивают выживание и минимальное для данных условий разрушение тканей. Эти реакции либо спонтанны, либо направляются рукой опытного врача.

В межличностных отношениях каждый может и должен быть своим собственным врачом, руководствуясь здоровой естественной философией поведения. Разным людям требуются для счастья различные степени стресса. Лишь в редких случаях человек склонен к пассивной, чисто растительной жизни. Даже наименее честолюбивые не довольствуются минимальным жизненным уровнем, обеспечивающим лишь пищу, одежду и жилье. Люди нуждаются в чем-то большем. Но человек, беззаветно преданный идеалу и готовый посвятить всю свою жизнь совершенствованию в областях, требующих яркой одаренности и упорства (наука, искусство, философия), встречается так же редко, как и чисто растительный тип. Большинство людей представляют собой нечто среднее между этими двумя крайностями. Средний

гражданин страдал бы от тоски бесцельного существования точно так же, как и от неизбежного утомления, вызванного настойчивым стремлением к совершенству. Иными словами, большинству людей в равной мере не нравится и отсутствие стресса, и избыток его. Поэтому каждый должен тщательно изучить самого себя и найти тот уровень стресса, какое бы занятие он ни избрал.

Кто не сумеет изучить себя, будет страдать от дистресса, вызванного отсутствием стоящего дела либо постоянной чрезмерной перегрузкой. Лауреат Нобелевской премии Альберт Сент-Дьердьи выразил эту мысль очень четко: «Деятельность человека направляется стремлением к счастью. Счастье — это в значительной мере реализация самого себя, то есть удовлетворение всех духовных и материальных запросов. Удовольствие — это удовлетворение потребности, и не может быть большого наслаждения без большой потребности. Способность создает потребность использовать эту способность».

Последствие стресса может быть длительным даже, когда стрессор прекратил свое действие. Известно много специфических реакций иммунитета, которые очень долго предохраняют организм после единственного соприкосновения с бактериями или змеиным ядом. Но имеется и неспецифическая сопротивляемость, которая приобретает регулярными умеренными нагрузками на наши органы, например, на мышцы или на мозг. Здесь долговременный выигрыш состоит в том, чтобы держать их «в хорошей форме», а долговременный выигрыш может быть вызван перенапряжением, приводящим к повреждениям тканей.

В межличностных отношениях выигрыш состоит в возбуждении чувства дружбы, благодарности, доброжелательности и любви, проигрыш же — в том, что у других людей возникают ненависть, фрустрация (*frustratio* (лат.) — обман, неудача) и жажда мести. Это относится к окружающим и к нам самим. Наши собственные положительные или отрицательные чувства приносят нам пользу или вред самым прямым путем, точно так же мы извлекаем пользу или приносим себе вред, возбуждая эти чувства в других людях.

Долговременные последствия различных вариантов межличностных отношений слишком сложны, чтобы можно было уже сегодня выразить их в терминах биохимии, хотя со временем и это станет возможным. Они в значительной мере основаны на воспоминаниях о прошлом и предвосхищении вероятного поведения в будущем — постольку, поскольку можно предсказывать будущее исходя из прошлого. Слово «предрассудок» утратило первоначальный смысл и в современном языке обозначает — с осуждающим оттенком — мнение, основанное не на опыте, а на невежестве. Но на самом деле вся мудрость, извлекаемая из опыта, есть «предрассудок» в старом смысле этого слова. Эксперт, вооруженный специальными знаниями, может сделать более верные предсказания, прогнозируя будущее, если примет в расчет

то, что ему известно об исходах подобных событий в прошлом.

Эти события могут вызвать три типа чувств: положительные, отрицательные и безразличные: 1) Положительные чувства — это «любовь» в самом широком смысле. Она включает благодарность, уважение, доверие, восхищение выдающимся мастерством; все эти чувства усиливают дружеское расположение и доброжелательность. Возбуждать такую любовь к себе — конечная цель жизни, если считать, что эта конечная цель состоит в поддержании жизни и в наслаждении ею. Устойчивое положение в обществе лучше всего обеспечивается возбуждением положительных чувств у максимального числа людей. Ведь ни у кого не возникнет желание вредить человеку, которого он любит, уважает, к которому он испытывает доверие или благодарность, или чье мастерство в какой-либо области говорит о возможности свершений, достойных подражания. 2) Отрицательные чувства — это ненависть, недоверие, презрение, враждебность, ревность, жажда мести; короче говоря, любое побуждение, угрожающее вашей безопасности тем, что оно вызывает враждебность в других людях, опасаясь, что вы можете причинить им вред. 3) Чувства безразличия в лучшем случае могут привести к отношениям взаимной терпимости. Они делают возможным мирное сосуществование, но не более.

В конечном счете, эти три типа чувств — важнейший фактор, управляющий нашим поведением в повседневной жизни. Такие чувства определяют наш душевный покой или тревогу, ощущение безопасности или угрозы, свершения или провала. Иначе говоря, они определяют, сможем ли мы добиться успеха в жизни, наслаждаясь стрессом и не страдая от дистресса. Положительное, отрицательное и безразличное отношения «встроены» в само вещество живой материи. Они регулируют гомеостатическую адаптацию на всех уровнях взаимодействия — между клетками, между людьми, между народами.

Если мы по-настоящему поймем и проникнемся этим, то сумеем лучше управлять своим поведением в той мере, в которой оно подчиняется или может быть подчинено сознательному контролю. Это относится практически ко всем решениям, касающимся отношений между членами семьи, сотрудниками или даже группами наций. Неумолимые биологические законы самозащиты делают весьма трудным завоевание любви исключительно альтруистическими поступками. Но нетрудно следовать по пути альтруистического эгоизма и помогать другим ради корыстной цели получить взамен помощь от них. Трудно сдержать мстительную вспышку в ответ на противозаконное насилие, потому что она проистекает из естественного желания доказать обидчику пагубность нападения. Когда мы наказываем непослушного ребенка, мы невольно вплотную приближаемся к мести, хотя нами движет родительская любовь. Наказание должно

условно-рефлекторным путем обеспечить надлежащее поведение в будущем — создать страх перед возмездием. К сожалению, часто трудно провести границу между вдумчивым воспитанием с помощью наказаний и бессмысленной злобной мстостью или желанием самоутверждения. Педагоги и даже члены семьи не всегда улавливают это различие. Но наш кодекс поведения требует четко проводить его.

Межличностные отношения в повседневной жизни должны направляться желанием сформировать условно-рефлекторным путем системы обратной связи, которые подскажут человеку, какие виды поведения скорее всего принесут ему поощрение или наказание. Нужно избегать даже самых мягких форм бессмысленного мщения, внушенного слепой ненавистью, ибо это вызовет еще более сильную ответную жестокость.

Фрустрация (чувство крушения)

Почему одна и та же работа может привести и к стрессу, и к дистрессу? Успех всегда способствует последующему успеху, крушение ведет к дальнейшим неудачам. Даже самые крупные специалисты не знают, почему «стресс рухнувшей надежды» со значительно большей вероятностью, чем стресс от чрезмерной мышечной работы приводит к заболеваниям (язва желудка, мигрень, высокое кровяное давление и даже просто повышенная раздражительность). Физические нагрузки успокаивают и даже помогают переносить душевные травмы. Я пытался показать, почему одна и та же реакция вызывает различные нарушения. Поскольку стресс определен нами как результат любого предъявленного организму требования, на первый взгляд непостижимо, почему один стрессор действует не так, как другой. Причина в том, что неспецифическое действие стресса всегда осложняется специфическим действием стрессора, а также врожденным или приобретенным предрасположением, существенно видоизменяющим проявления стресса. Некоторые эмоциональные факторы (например, фрустрация) превращают стресс в дистресс, а физические усилия в большинстве случаев обладают противоположным действием. Но даже здесь есть исключения. У «коронарного кандидата» физическое усилие может вызвать сердечный приступ. У лиц, занятых типичной для современного общества работой в промышленности, сельском хозяйстве, в сфере услуг (от простого подручного до руководителя с ограниченной ответственностью), главный источник дистресса — в неудовлетворенности жизнью, неуважении к своим занятиям. Старея и приближаясь к завершению карьеры, человек начинает сомневаться в важности своих достижений. Он испытывает чувство крушения от мысли, что хотел и мог бы сделать что-то гораздо более значительное. Такие люди часто проводят остаток жизни в поисках козлов отпущения, ворчат и жалуются на отсутствие условий, на обременяющие семейные обязанности лишь бы из-

бежать горького признания: винить некого, кроме себя. Могут ли они извлечь пользу из лучшего понимания биологических законов стресса? Думаю, стоит попытаться. Можно пролить свет на проблему, напомнив об адаптационной энергии — наследственно определенном ограниченном запасе жизнеспособности. Человек непременно должен израсходовать его, чтобы удовлетворить врожденную потребность в самовыражении, совершить то, что он считает своим предназначением, исполнить миссию, для которой, как ему кажется, он рожден. Это не продукт человеческого воображения или надуманного кодекса поведения, это следует из неумолимого закона цикличности биологических явлений.

Примеры цикличности природных явлений бесчисленны. Сюда относятся сезонные и суточные колебания обменных процессов, периодически возникающая потребность в пище, воде, сне, половой активности. В специальных исследованиях были подвергнуты подробному изучению механизмы этих циклов. Но для наших целей достаточно сказать, что они зависят преимущественно от периодического накопления и расхода химических веществ в процессе нормальной жизнедеятельности. Поэтому нарушения неизбежны, если цикл не полностью завершен: накопившиеся отходы и шлаки должны быть удалены, истощившиеся запасы жизненно важных веществ нужно возобновить.

Биологическая необходимость полного завершения циклов распространяется и на произвольное человеческое поведение. Препятствие на пути осуществления нормальных побуждений приводит к такому же дистрессу, как вынужденное продление и интенсификация любой деятельности выше желаемого уровня. Забвение этого правила ведет к фрустрации, утомлению, истощению сил, к душевному и физическому надрыву. Однако организм устроен так, что он не всегда подвергается единичному стрессовому воздействию. Когда завершение одной задачи стало невозможным, отвлечение, сознательная перемена занятий не хуже и даже лучше, чем просто отдых. Если усталость или помеха не дают вам окончить решение математической задачи, лучше отправиться поплавать, чем сидеть и бездельничать.

Возложив на мускулатуру ту нагрузку, которая была первоначально возложена на интеллект, мы не только позволяем мозгу отдохнуть, но избегаем волнений и тревог из-за перерыва в работе. Стресс, падающий на одну систему, помогает отдыхать другой. Когда завершение задачи становится временно невозможным, переключение на «замещающую» деятельность лишь симулирует завершение, но симулирует весьма эффективно, и к тому же само по себе дает удовлетворение. Для меня самая интересная сторона цикличности — ее отношение к трем фазам общего адаптационного синдрома (ОАС). Он фактически воспроизводится в миниатюре несколько раз в день, а в полной мере на протяжении всего жизненного пути.

Какое бы требование ни предъявляла жизнь, мы начинаем с: 1) первоначальной реакции удивления или тревоги из-за неопытности и неумения совладать с ситуацией; 2) ее сменяет фаза сопротивления, когда мы научились справляться с задачей умело и без лишних волнений; 3) затем наступает фаза истощения, израсходование запасов энергии, ведущее к утомлению.

Эти три фазы удивительно похожи на неустойчивость неопытного детства, стойкость зрелого возраста, одряхление в старости и, наконец, смерть. Высказанные соображения существенно важны для формулирования естественного кодекса поведения. Нужно не только понимать фундаментальную биологическую потребность в завершении, в осуществлении наших стремлений, но нужно также знать, каким образом гармонически сочетать ее с унаследованными возможностями. Ведь количество врожденной адаптационной энергии у разных людей неодинаково. «Работа и досуг», — как сказал Монтень, «слава и спокойствие никогда не спят в одной постели». Жажда достижений дает человеку радость жизни. Нужно быть очень голодным, чтобы по-настоящему насладиться едой. Нужно страстно желать победы, чтобы мобилизовать все свои силы на борьбу. Таковы истоки подвигов гладиаторов и тореадоров, которые должны были победить или умереть; радостно принимавших пытки и даже смерть в угоду Богу; патриотов, считавших за честь погибнуть за родину или короля.

Отсутствие мотивации — величайшая душевная трагедия, разрушающая все жизненные устои. Неизлечимо больной человек, переживший свои желания; миллиардер, для которого дальнейшее увеличение богатства бессмысленно; пресыщенный искатель наслаждений или «прирожденный пенсионер», не имеющий охоты подняться выше сравнительно сносного уровня существования — все они одинаково несчастливы. Я не собираюсь указывать, каковы должны быть ваши мотивы. Хотите ли вы служить Богу, королю, стране, семье, политической партии, трудиться во имя благородных целей или исполнять свой «долг» — решайте сами. Я хочу только подчеркнуть значение мотивации — предпочтительно в форме жажды свершения, которое даст вам удовлетворение и никому не причинит вреда.

Мне кажется, что образ жизни, учитывающий реакции человека на стресс непрерывных перемен, — единственный выход из лабиринта противоречивых суждений о добре и зле, справедливости и несправедливости, в которых наше нравственное чувство заблудилось и померкло. В течение своей жизни я был свидетелем многих технических нововведений и социальных изменений в структуре семьи, правах мужчин и женщин, в характере работы, на которую есть спрос в условиях роста городов. Все это ставит перед обществом беспримерную задачу постоянной адаптации. Те из нас, кто испытал на себе все эти перемены, не могут сидеть сложа руки и наблюдать, как у молодежи целеустремленность постепенно вы-

тесняется чувством отчаяния. Чтобы преодолеть нынешнюю волну расслабляющего крушения духовных идеалов, ведущую к насилию и жестокости, нужно убедить молодых людей, что они не утолят нормальную жажду свершений эксцентрическим поведением, или бесконечной погоней за любовными победами. Им не уйти от действительности, с которой они не могут справиться; не поможет и притупление умственного зора мимолетным забвением от наркотиков. Нужно объяснить им, какие методы адаптации полезны, а какие вредны.

Адаптация, как и стресс, сама по себе представляет проблему независимо от обстоятельств, к которым нужно адаптироваться, или факторов, вызвавших стресс. Этому можно научить если не с помощью продуманных учебных программ, то, во всяком случае, путем наставничества, личным примером или присутствием человеку методом словесного разъяснения. Нужно перебросить мосты теплоты и доверия через пропасть, разделившую поколения. Однако проблемы приспособления к внезапным техническим и социальным переменам затрагивают не только молодежь. Они оказывают влияние на огромную часть человечества во всем мире.

Человек должен работать

Нужно четко осознать, что труд есть биологическая необходимость. Мышцы становятся дряблыми и атрофируются, если мы их не упражняем. Мозг приходит в расстройство и хаос, если мы не используем его постоянно для достойных занятий. Средний человек уверен, что работает ради материального достатка или положения в обществе, но, когда к концу самой удачной деловой карьеры он приобретает то и другое и ему не к чему больше стремиться, у него не остается никакого просвета в будущем, а лишь скука монотонного обеспеченного существования.

Великий канадский врач Уильям Ослер так определил роль труда: «Это небольшое слово грандиозно по своему значению. Это «сезам, отвори» для любых ворот, философский камень, который превращает весь благородный металл человечества в золото. Глупого он делает умным, умного — блистательным, блистательного — упорным и уравновешенным. Юношам приносит надежду, зрелым мужам — уверенность, пожилым — отдых. Ему мы обязаны всеми достижениями медицины за последние двадцать пять лет. Это не только пробный камень прогресса, но и мера успеха в повседневной жизни. Это слово — ТРУД».

Не прислушивайтесь к соблазнительным лозунгам тех, кто повторяет: «Жизнь — это не только труд» или «Надо работать, чтобы жить, а не жить, чтобы работать». Звучит заманчиво, но так ли это на самом деле? Конечно, такие заявления верны в своем узком значении. Но лучший способ избежать вредоносного стресса — избрать себе такое окружение (жену, руководителя, друзей), которое созвучно вашим внутренним предпочтениям, найти работу, которую вы

можете любить и уважать. Только так можно устранить нужду в постоянной изматывающей реадaptации, которая и есть главная причина стресса. Стресс — это аромат и вкус жизни. Поскольку стресс связан с любой деятельностью, избежать его может лишь тот, кто ничего не делает. Но кому приятна жизнь без дерзаний, без успехов, без ошибок? Кроме того, мы уже говорили об этом, некоторые виды деятельности обладают целебной силой и помогают держать механизмы стресса «в хорошей форме». Широко известно, что трудотерапия — лучший метод лечения некоторых душевных болезней, а постоянные упражнения мышц поддерживают бодрость и жизненный тонус. Все зависит от характера выполняемой работы и от вашего отношения к ней.

Продолжительный досуг вынужденного ухода в отставку или одиночного заключения, даже если питание и жилье будут лучшими в мире — не очень привлекательный образ жизни. В медицине сейчас общепринято не назначать длительный постельный режим даже после операции. Многим старым людям, даже открыто объявляющим себя эгоистами, после выхода на пенсию невмоготу чувство собственной ненужности. Не ради заработка хотят они трудиться — ведь они слишком хорошо понимают, что конец близок и денег не возьмешь с собой в могилу. По удачному выражению Бенджамина Франклина «ничего плохого нет в отставке, если только это никак не отражается на вашей работе». Что такое работа и досуг? Согласно афоризму Джорджа Бернарда Шоу, «труд по обязанности — это работа, а работа по склонности — досуг». Труд — основная потребность человека. Вопрос не в том, следует или не следует работать, а в том, какая работа больше всего вам подходит. Работа нужна человеку для нормальной жизнедеятельности, как нужны воздух, пища, сон, общение.

Западный мир терзают ненасытные требования «меньше работать — больше получать». Но этого явно недостаточно. Стресс связан с любым видом работы, а дистресс — не с любым. Мы должны спросить себя: меньше работать и высвободить время — для чего? Больше получать, чтобы купить — что? Немногие задумываются над этим, как распорядиться свободным временем и излишком денег после того, как они обеспечат себе постоянный приличный доход. Конечно, всем нужен прожиточный минимум. Инфляция стала угрозой не только для бедных, но даже для довольно состоятельных людей. Однако накал борьбы за повышение уровня жизни зависит не от заработка и количества рабочих часов, а, скорее, от общей неудовлетворенности жизнью. Можно добиться многого и с меньшими издержками, если бороться против этой неудовлетворенности.

Социальные приложения

Мы уже говорили о полезности альтруистического эгоизма в межличностных и социальных взаимоотношениях. Прогресс науки и автоматизация сделают не-

нужными многие виды утомительного и неприятного труда, и большому числу людей придется задуматься, чем заполнить свободное время. Скоро мы сможем сократить обязательные рабочие часы настолько, что недостаточная трудовая активность станет нашей главной заботой. Если у человека не будет побуждения оправдывать свою роль *Homo faber*, он, вероятнее всего, обратится к разрушительным и ниспровергающим способам самоутверждения. Он сможет преодолеть вековое проклятие «жизни в поте лица своего», но роковой враг всех утопий — скука. Когда техника сделает большую часть «полезной работы» излишней, придется изобретать новые занятия. Ничего не делать — не значит отдыхать. Праздный ум и ленивое тело страдают от дистресса безделья. Нужно уже сейчас готовиться к борьбе не только с загрязнением среды и «демографическим взрывом», но также со скукой, ибо недостаточная трудовая нагрузка угрожает стать чрезвычайно опасной. Понадобятся громадные усилия, чтобы обучить массы населения «игровым профессиям», связанным с искусством, философией, художественными промыслами, наукой. Ибо нет предела совершенствованию самого себя. Излагая эти взгляды на лекциях, я встречал критиков. Они утверждали, что совершенно непродуктивная игра так же хороша, как и работа. Я не собираюсь давать моральную оценку жизненным стилям тех, кто не причиняет вреда другим людям, но как биолог должен указать, что непродуктивная игра (разгадывание кроссвордов, коллекционирование спичечных коробков, обучение говорящего попугая) допустима как форма умственной или физической тренировки, как отдых после работы, однако подобная деятельность едва ли поможет завоевать расположение людей и обеспечить прочное положение в обществе.

Большинство людей, предающихся этим занятиям, могло бы получить наслаждение в более продуктивной игре, хотя бы в возбуждающем стремлении к первенству, к достижениям в спорте или к рекордам выносливости. Игра служит завоеванию расположения, подготавливая ум и тело к более полезным достижениям, подобно тому, как детские игры помогают развивать качества, необходимые во взрослой жизни, а упражнения пальцев пианиста готовят его руки к будущим творческим взлетам. Но чистая игра только ради потворства своим прихотям — не та отдаленная цель, которая обеспечит гомеостазис и даст радость свершения.

Стресс и старение

Существует тесная связь между работой, стрессом и старением. Стресс, как я уже говорил, — это специфический ответ на любое требование в любое время. Старение — итог всех стрессов, которым подвергался организм в течение жизни. Оно соответствует «фазе истощения» общего адаптационного синдрома (ОАС), который в известном смысле представляет собой свернутую и ускоренную версию нормального

старения. Под влиянием интенсивного стресса реакция тревоги, фаза сопротивления и фаза истощения быстро сменяют друг друга. Главное различие между старением и ОАС состоит в том, что последний более или менее обратим после отдыха. Но нужно помнить, что, пока человек жив, он всегда испытывает некоторую степень стресса и, хотя стресс и старение тесно связаны, они не тождественны. Новорожденный младенец, когда он кричит и вырывается, испытывает значительный стресс, даже дистресс, но у него нет признаков старения. Девяностолетний человек, спокойно спящий в своей постели, не испытывает стресса, но у него есть все признаки старости.

Любой стресс, особенно вызванный бесплодными усилиями, приводящими к фрустрации, оставляет после себя необратимые химические рубцы; их накопление обуславливает признаки старения тканей. Многие авторы используют мое прежнее определение биологического стресса, как «износа» организма, но износ — это скорее результат стресса, а накопление неустраняемых повреждений — это старение. У нас нет объективных методов измерения запасов адаптационной энергии, но, по всей видимости, имеется поверхностный, легкодоступный и восстанавливаемый тип энергии и другой, скрытый глубже, который пополняет израсходованный поверхностный запас лишь после отдыха или переключения на другую деятельность. Это можно представить как взаимодействие двух систем удаления отходов.

В биохимических терминах истощение — это накопление нежелательных побочных продуктов жизненно важных химических реакций. Многие отходы обмена веществ легко выводятся из организма, и первоначальное равновесие восстанавливается. Но бесчисленные биохимические процессы, необходимые для приспособления к требованиям жизни, приводят к образованию нерастворимых шлаков, которые засоряют механизм нашего тела, пока он полностью не выходит из строя. Так называемые «пигменты старения» в клетках (особенно в клетках сердца и печени) очень старых людей — видимые под микроскопом нерастворимые осадки этого типа.

Мощные отложения кальция в артериях, суставах, хрусталике глаза — другие побочные продукты, подтверждающие такое толкование процесса старения. Мы добивались в эксперименте отложения кальция у животных, чтобы вызвать их преждевременное старение. Потеря эластичности соединительной ткани тоже, видимо, происходит из-за накопления нерастворимых шлаков, в которых макромолекулы белка соединены перекрестными связями. Эти процессы (чрезмерное разрастание плотной соединительной ткани и отложение нерастворимых веществ, например, кальция и холестерина) объясняют прогрессирующее затвердение стареющих кровеносных сосудов.

По мере снижения эластичности артериальное давление должно расти, чтобы поддерживать ток крови

через жесткие и суженные сосуды. Повышенное давление создает предрасположение к сердечно-сосудистым нарушениям, в частности, кровоизлияниям. Другой механизм, приводящий к окончательному истощению адаптационной энергии в процессе старения, — нарастающий итог непрерывной потери мельчайших частиц невозможной ткани (мозга, сердца и т. д.) из-за повреждений или небольших сосудистых разрывов. У молодых эти дефекты легко компенсируются здоровой тканью, но в течение долгой жизни все тканевые резервы оказываются использованными. У пожилых потери замещаются рубцами из соединительной ткани. Они накладываются на «химические шрамы» — накопления обменных шлаков, которые, как сказано выше, не могут быть выведены из организма.

Успешная деятельность, какой бы она ни была напряженной, оставляет сравнительно мало рубцов. Она вызывает стресс и почти (или вовсе) не приводит к дистрессу. Наоборот, даже в преклонном возрасте она дает бодрящее ощущение молодости и силы. Работа изматывает человека главным образом удручающими неудачами. Многие выдающиеся труженики почти во всех областях деятельности прожили долгие жизни. Они преодолевали неизбежные неудачи, ибо перевес всегда был на стороне успеха. Вспомните такие имена, как Пабло Казальс, Уинстон Черчилль, Альберт Швейцер, Бернард Шоу, Генри Форд, Шарль де Голль, Бертран Рассел, Тициан, Вольтер, Микеланджело, Пабло Пикассо, Анри Матисс, Артур Рубинштейн, Артуро Тосканини и в близкой мне сфере медицинских исследований — лауреаты Нобелевской премии сэра Генри Дейл, И. П. Павлов, Альберт Сент-Дьердьи, Отто Леви, Зельман Ваксман, Отто Варбург. Все эти люди продолжали добиваться успехов и, что еще важнее, были вполне счастливы, когда им было за семьдесят, за восемьдесят и даже далеко за девяносто. Никто из них никогда не «трудился» в том смысле, что им не приходилось ради куска хлеба выполнять постылую работу. Несмотря на долгие годы напряженной деятельности, их жизнь была сплошным досугом, поскольку их занятия всегда были им по душе. Конечно, лишь немногие принадлежат к этой категории творческой элиты. Поэтому успехи таких людей в преодолении стресса не могут служить основой для всеобщего кодекса поведения. Но вы можете долго и счастливо жить и трудиться на более скромном поприще, если выбрали подходящую для себя работу и успешно справляетесь с ней.

Трудность в том, чтобы среди всех работ, с которыми вы способны справиться, найти одну — ту, что нравится больше всех и ценится людьми. Человек нуждается в признании, он не может вынести постоянных порицаний, что больше всех других стрессоров делает труд изнурительным и вредным.

**Г. Селье. Стресс без дистресса.
Москва: Прогресс. 1982. 126 с.**



А. В. СТРОЦКИЙ, Е. И. ЮШКО

**ВРАЧ, УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ, ОРГАНИЗАТОР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА Н. Е. САВЧЕНКО)**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Статья посвящена 100-летию со дня рождения лауреата государственных премий СССР и БССР, академика Национальной академии наук Беларуси, доктора медицинских наук, профессора Николая Евсеевича Савченко (1922—2001). Приведены основные биографические данные и вехи научной и лечебной деятельности. Особое место уделено вкладу Н. Е. Савченко в организацию урологической службы республики, созданию кафедры урологии при Минском государственном медицинском институте, урологической школы медицинского университета.

Ключевые слова: Н. Е. Савченко, уролог, организатор кафедры урологии Минского медицинского института, министр здравоохранения.

The article is dedicated to the 100th anniversary of the birth of the laureate of the State Awards of the USSR and the BSSR, Academician of the Academy of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Doctor of Medical Sciences, Professor Nikolai Evseevich Savchenko (1922—2001). The main biographical data and milestones of scientific and medical activity are given. Particular attention is paid to the contribution of N.E. Savchenko to the organization of the urological service of the Republic, the creation of the Department of Urology of the Minsk State Institute, the Urological School of the Medical University.

Key words: N. E. Savchenko, urologist, organizer of the Department of the Minsk Medical Institute, Minister of Health.

HEALTHCARE. 2022; 11: 78—80.

PHYSICIAN, SCIENTIST, EDUCATOR, HEALTH PROFESSIONAL (TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN N. E. SAVCHENKO)

A. V. Strotski, E. I. Yushko

Среди видных ученых-медиков нашей страны, внесших значительный вклад в развитие отечественного здравоохранения, достойное место по праву принадлежит выдающемуся отечественному урологу, талантливому организатору здравоохранения, известному общественному деятелю, прекрасному клиницисту, замечательному педагогу Николаю Евсеевичу Савченко.

Родился Н. Е. Савченко 6 ноября 1922 г. в пос. Красный Дворец Чечерского р-на Гомельской обл. в крестьянской семье. После окончания школы в 1938 г. он поступил в Минский государственный медицинский институт (МГМИ), где учился до 1941 г., когда добровольцем ушел на фронт. Свой боевой путь начинал в должности санинструктора 66-го стрелкового полка Юго-Западного фронта, а с июня 1942 г. и до конца войны — старший фельдшер отдельного мотоциклетного разведывательного батальона 25-го танкового корпуса 1-го Украинского фронта. Под Сталинградом в январе 1943 г. получил свою первую боевую награду — медаль «За отвагу».

Война для фельдшера Николая Савченко завершилась 11 мая 1945 г. под Прагой. Впоследствии он особо вспоминал ожесточенные бои за Сталинград и в Пражском котле, где погибло много его однополчан.

За время войны награжден двумя орденами Отечественной войны I и II степени, двумя орденами Красной Звезды и двумя медалями — «За отвагу» и «За боевые заслуги».

Н. Е. Савченко демобилизовался из Красной армии в звании капитана осенью 1946 г. Сразу после демобилизации он продолжил учебу в МГМИ. Свою первую студенческую научную работу «Туберкулез почек» он выполнил в 1947 г. под руководством доцента кафедры факультетской хирургии О. Г. Плисан. После завершения учебы в МГМИ в 1948 г. по распределению был направлен на работу главным врачом в Гродненский кожно-венерологический диспансер, параллельно его назначили старшим инспектором Гродненского областного отдела здравоохранения.

Н. Е. Савченко впервые в республике в рамках кожно-венерологического диспансера в г. Гродно открыл прием амбулаторных урологических пациентов.

В 1950 г. Н. Е. Савченко был снова призван в Советскую армию, где служил старшим врачом-специалистом 44-й авиадивизии в Белорусском военном округе. В 1951 г. поступил в адъюнктуру при кафедре урологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова в Ленинграде. Под руководством профессоров кафедры А. И. Васильева и Г. С. Гребенщикова молодой адъюнкт познает основы научно-

исследовательской работы и в 1954 г. защищает кандидатскую диссертацию «Экспертиза ночного недержания мочи», в которой разработал новый метод диагностики энуреза и предложил аппарат для синхронной регистрации мочеиспускания и сна. В этом же году он завершил учебу в адъюнктуре с красным дипломом и остался работать в клинике урологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова сначала в качестве старшего ординатора урологического отделения, затем на кафедре ассистентом, в последующем — доцентом, заместителем начальника кафедры по лечебной работе.

В 1958 г. после демобилизации Н. Е. Савченко вернулся в Минск и занял должность доцента кафедры урологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (БелГИУВ). Прекрасный клиницист широкого профиля, отличный хирург, дисциплинированный и отзывчивый коллега, он заслуженно и быстро завоевал авторитет в институте.

В 1960 г. назначен ректором БелГИУВа. За годы работы в этой должности улучшилось качество программ преподавания, методическое обеспечение учебного процесса, повысился уровень квалификации самих преподавателей, создана система аттестации врачей, укрепления материально-технической базы. Кроме циклов специализации и общего усовершенствования продолжительностью 4—5 мес впервые начали проводиться курсы тематического усовершенствования. За период с 1960 по 1965 г. в институте были организованы 4 новые кафедры и 3 курса, а количество преподавателей выросло на 67 %.

Опытный клиницист, грамотный и требовательный организатор здравоохранения, Николай Евсеевич был достойным примером и в научной работе. Он постоянно участвовал и выступал с докладами на конференциях, съездах, иных научных форумах в нашей стране и за рубежом. В 1962 г. вышла его первая монография «Гипоспадия и ее лечение», в 1965 г. он успешно защитил докторскую диссертацию «Гипоспадия: фрагменты теории, патогенеза, унификации методов лечения. Гипоспадия и пол». Н. Е. Савченко впервые в СССР разработал хирургические методы коррекции пола при гермафродитизме, что нашло свое отражение в монографии «Гипоспадия и гермафродитизм» (1974), в соавторстве опубликовал монографию «Эписпадия» (1976). За цикл работ по разработке реконструктивных операций для лечения больных с аномалиями почек и мочевых путей (в соавторстве) был удостоен Государственной премии СССР (1982).



Н. Е. Савченко возглавил коллектив онкологов по разработке нового метода лечения опухолей с помощью гипертермии и гипергликемии (монография в соавторстве «Применение гипертермии при лечении злокачественных опухолей», 1980), за что вместе с кол-

лективом авторов в 1988 г. был удостоен Государственной премии БССР. В 1969 г. профессор Н. Е. Савченко избирается членом-корреспондентом, а в 1972 г. — действительным членом АН БССР. С 1971 по 2000 г. — председатель Правления Белорусского научного общества урологов.

Н. Е. Савченко вместе с профессором В. А. Мохортом разработывал методы лечения неврогенных расстройств мочеиспускания, результаты которых опубликованы в первой в стране совместной монографии «Неврогенные расстройства мочеиспускания» (1970). В последующем за разработку и внедрение в клиническую практику операции илио-везикопексии на выставке дости-

жений народного хозяйства СССР Н. Е. Савченко и В. А. Мохорт награждены золотой и серебряной медалями (соответственно).

Николай Евсеевич был организатором и заведующим кафедры урологии МГМИ (1986—1991, затем курс урологии), лаборатории гемодиализа (1969), лаборатории пересадки почки (1970), затем стал инициатором и руководителем Белорусского центра нефрологии и пересадки почки (1970). Первую пересадку почки он выполнил 11 сентября 1970 г. К направлениям научной деятельности кафедры в 1970-е гг. добавились исследования по химико-фармакологической защите почки от тепловой ишемии, выбору иммунодепрессивного лечения у пациентов после аллотрансплантации почки, хирургическому лечению и прогнозированию отдаленных результатов у пациентов с симптоматическими почечными гипертензиями, новые подходы к профилактике осложнений и диспансерному наблюдению у пациентов после аденомэктомии. За первые 10 лет работы кафедры урологии МГМИ под руководством Н. Е. Савченко были защищены 2 диссертации на соискание степени доктора и 12 — на соискание степени кандидата медицинских наук. Учитывая авторитет кафедры урологии МГМИ, большой популярностью пользовалась клиническая ординатура, в том числе среди молодых врачей из стран дальнего зарубежья. Трое из них за период обучения в ординатуре под руководством Николая Евсеевича защитили кандидатские диссертации.

На базе клиники по его инициативе и при непосредственном участии было открыто первое в республике

детское урологическое отделение, где лечились пациенты со всего Советского Союза и других стран с гипоспадией, эписпадией, экстрофией мочевого пузыря, нейрогенными расстройствами мочеиспускания. Являлся соавтором монографий «Заболевания почек у детей» (1972) и «Врожденные дисплазии почек» (1982).

В июле 1966 г. Н. Е. Савченко назначен министром здравоохранения. В короткий срок после ознакомления с реальным состоянием здравоохранения в областях и районах была разработана и утверждена в Совете Министров программа по реформированию и дальнейшему развитию отрасли на ближайшую перспективу. Под его руководством проведена большая работа по изучению заболеваний сердечно-сосудистой системы, общей и младенческой смертности, разрабатывались мероприятия по профилактике заболеваний, совершенствованию оказания специализированной помощи, подготовки кадров. Н. Е. Савченко большое внимание уделял разработке и созданию автоматизированных систем управления в здравоохранении «Санэпидслужба», «Детская заболеваемость и смертность».

Министром он проработал до конца 1986 г., принимая самое деятельное участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Как признание и подтверждение заслуг Белорусской школы урологов и нефрологов по решению Министерства здравоохранения СССР в Минске при самом активном участии Николая Евсеевича в 1974 г. проходил первый Всесоюзный съезд нефрологов, в 1984 г. — третий Всесоюзный съезд урологов. Всего под его руководством защищено 6 докторских и 24 кандидатские диссертации, он автор и соавтор 11 монографий, более 500 научных работ, им получено 11 патентов на изобретения.

Н. Е. Савченко был депутатом VII—X созывов Верховного Совета БССР; членом ЦК КПБ в 1976—1991 гг., членом ЦК и Исполнительного комитета Союза обществ Красного Креста и Красного Полумесяца

СССР, в 1980-е гг. — председателем Белорусского отделения общества дружбы «Франция — СССР». Многие годы был заместителем ответственного редактора «Большой медицинской энциклопедии», изданной в СССР, по разделу «Урология», членом редакционных коллегий журналов «Урология и нефрология», «Здравоохранение Белоруссии», членом Международного общества хирургов, Международной ассоциации урологов, урологических научных обществ Чехословакии, ГДР и Венгрии.

За годы пребывания Н. Е. Савченко на должности министра здравоохранения и за последующие достижения он был награжден тремя орденами Трудового Красного Знамени, орденом Октябрьской революции, орденом Отечества III степени, тремя почетными грамотами Верховного Совета БССР, многими другими медалями, многократно получал благодарности в приказах Совета Министров БССР и министерства здравоохранения СССР.

Умер Николай Евсеевич 12 июня 2001 г.

В 2001 г. постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 06.11.2001 4-й городской клинической больницы г. Минска, в которой Николай Евсеевич проработал 34 года и провел свои основные научные исследования, присвоено его имя (4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко). На входе в урологический корпус больницы установлена бронзовая мемориальная доска. В Белорусском государственном медицинском университете с 2001 г. утверждена стипендия имени академика Н. Е. Савченко.

Контактная информация:

Строцкий Александр Владимирович — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, зав. кафедрой урологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 208-27-04.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 21.07.2022.

Принята к печати 07.10.2022.

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 01.11.2022. Тираж 926 экз. Заказ
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.