

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)	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Т. В. МОХОРТ
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	А. Г. МРОЧЕК
А. В. ВОРОБЕЙ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	В. И. ПОКРОВСКИЙ (РОССИЯ)
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	В. Б. СМЫЧЕК
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	Н. Ф. СОРОКА
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)
А. И. КУБАРКО	

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. В. СУКАЛО
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	А. Н. ЧУКАНОВ
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	В. Д. ШИЛО
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	А. Т. ЩАСТНЫЙ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 1(898)/2022

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

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

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



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

Acting Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

M. V. BUHLER (Germany)	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
I. V. VASILEVSKIY	D. A. MOROZOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	T. V. MOKHORT
I. D. VOLOTOVSKIY	A. G. MROCHEK
A. V. VARABEI	E. L. NASONOV (Russia)
G. L. GUREVICH	D. L. PINEVICH
Y. G. DZEHTSIAROU	V. I. POKROVSKIY (Russia)
I. I. DEDOV (Russia)	J. PFEIFER (Austria)
L. DUBUSKE (USA)	E. I. SLOBOZHANINA
V. V. EVSTIGNEEV	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
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)
A. I. KUBARKO	

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. V. SUKALO
N. N. KUDENCHUK	A. N. CHUKANOV
V. P. MIKHAYLOVSKIY	V. D. SHILO
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	A. T. SHCHASTNY

От редакции 4

Клиническая медицина

Шепетько М. М. Клинико-лабораторные характеристики COVID-19-инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями 5

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Шепетько М. Н., Мириленко Л. В. Анализ хирургического лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого 10

Фундаментальная наука — клинической медицине

Студеникина Т. М., Юзефович Н. А. Развитие крупных сосудов человека на 4—8-й неделях эмбриогенеза 16

Лекции и обзоры

Лазовцева О. Д., Мохорт Т. В. Оценка ведения синдрома поликистозных яичников и особенности выбора комбинированного орального контрацептива 29

Обмен опытом

Скрипленок Т. Н., Прилуцкая В. А., Мохорт Т. В. Обеспеченность витамином D в диадах «Мать — дитя» при сахарном диабете 1-го типа 41

Случаи из практики

Дегтярева М. И., Казеко Л. А., Колядич Ж. В., Яковенко А. А., Мельник А. П., Гончарик А. А. Клиническое течение орального мукозита на фоне лучевой терапии 48

Медицина Беларуси в лицах

Кезля О. П., Маслов А. П. Жизнь и научное творчество академика А. В. Руцкого (к 90-летию со дня рождения) 56

Сокровища медицинской мысли

Пирогов Н. И. Вопросы жизни 63

История медицины

Абаев Ю. К. Духовно-нравственная педагогика Н. И. Пирогова 71

Editorial note

Clinical Medicine

Shapetska M. N. Clinical laboratory characteristic of COVID-19 infection in patients with hemato-oncological diseases

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Shapetska M. N., Mirilenko L. V. Analysis of surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer

Fundamental Science to Clinical Medicine

Studenikina T. M., Yuzefovich N. A. Development of human large vessels at 4-8 weeks of embryogenesis

Lectures and Reviews

Lasovtseva O. D., Mokhort T. V. Assessment of the management of polycystic ovary syndrome and features of the choice of a combined oral contraceptive

Sharing Experience

Skryplionak T. N., Prylutskaya V. A., Mokhort T. V. The sufficiency of vitamin D in the "Mother-child" dyads in type 1 diabetes mellitus

Cases From Practice

Degtyareva M. I., Kazeko L. A., Kolyadich Zh. V., Yakovenko A. A., Melnik A. P., Goncharik A. A. A clinical observation of oral mucositis on the background of radiotherapy

The Medicine of Belarus in Persons

Kezlya O.P., Maslov A.P. Life and scientific work of academician A.V. Rutskiy (to the 90th anniversary)

The Treasure of Medical Thoughts

Pirogov N. I. Matters of Life

History of Medicine

Abayev Yu. K. Spiritual and moral pedagogy of N. I. Pirogov

Дорогие коллеги!

В 60—70-х гг. прошлого века появились термины «биоэтика», «биополитика», «биовласть» (Р. Поттер, М. Фуко). Если первый термин хорошо известен, то два других — значительно меньше. Биополитика — это распространение властных механизмов на витальные стороны жизнедеятельности людей. Феномен биовласти возникает, когда появляется интерес к политическому использованию соматического бытия человека. Биовласть «невидима», не всегда юридически формализована, не предполагает прямой контроль и эксплуатацию, а действует опосредованно через искусственное навязывание новых потребностей и продвижение новых товаров и услуг. В системе политических приоритетов биовласть, смыкаясь с другими типами власти, в первую очередь с экономической, постепенно выходит на первый план.

Косвенным агентом биовласти является медицина, которая включает в свою юрисдикцию все больше жизненных ситуаций и проблем. С развитием медицины возникают новые возможности управления умами и телами «биограждан», в основе которых лежит естественное стремление жить дольше и качественнее. С помощью лекарств начали вести борьбу с тем, что раньше считалось «обычным» состоянием — с алкоголизмом, насилием в семье, игроманией, детским баловством, менопаузой, эректильной дисфункцией в пожилом возрасте, синдромом городского жителя, застенчивостью, унынием, облысением, старением и даже со смертью.

В чем причина роста частоты диагнозов и медицинских предписаний для практически здоровых людей? Глобализированная посредством деятельности ВОЗ система здравоохранения всё больше зависит от своих спонсоров — транснациональных фармакологических корпораций и их маркетинговых проектов. Коммерциализованная высокотехнологичная диагностика и манипулятивная медиализация — продажа разрекламированных бесполезных лекарств, формально необходимые, порой излишние медицинские осмотры, принудительная вакцинация, квазимедицинские услуги (СПА, тайский массаж, экзотические диеты и т.п.) — всё это лего-элементы системно проводимой биополитики. До недавнего времени биовласть не имела первостепенного значения для реальных политических практик, всё изменилось с появлением коронавируса. Реалии пандемии COVID-19, связанные с локдаунами и карантинами, коллапсом международного транспортного сообщения, стали принципиально новым этапом в понимании биовласти.

Вспышки эпидемических инфекционных заболеваний представляют собой постоянную угрозу, однако меры предосторожности не должны быть избыточными. Здоровье населения, свобода передвижения, достоинство, социальная справедливость — безусловные ценности, которые должны находиться в состоянии аксиологического баланса. Информационная ковидобесия всех уже изрядно утомила. Коронавирус стал нормой жизни, к нему привыкли, кто-то даже полюбил за возможность посидеть дома. Мнения о злосчастном вирусе (часто противоположные) высказывают все кому не лень, однако в оправдание доморощенных экспертов можно сказать, что даже признанные специалисты в этой области не выработали единую точку зрения. На фоне глобальной инфопаники, удручающих новостей об «ужасном вирусе», ежедневных публикаций сомнительного апокалиптического мартиролога и устрашающих фото-фейков ни одна из межгосударственных медицинских организаций не предоставила убедительных данных об актуальной эпидемической ситуации. Не исключено, что помимо недостатка знаний о COVID-19 имеет место обычная корысть — кому-то выгодно одно мнение, кому-то — другое. Демонстративное ношение масок и перчаток, маркированное социальное дистанцирование, национальная изоляция и ряд иных мероприятий представляют собой принудительную медиализацию населения, а, по сути — жёсткие инструменты социального контроля. Преувеличенная забота о здоровье граждан, интенсификация диагностических и «оздоровительных» практик (маски, тесты, обсервация и др.) неизбежно влекут за собой усиление дисциплинарной матрицы и угрозу правам человека (S. Zizek, 2020).

Текущие кризисные явления появились намного раньше COVID-19 и лишь под воздействием коронавируса достигли критического уровня. Пандемия убедительно продемонстрировала уязвимость мировой социокультурной системы и неготовность общества к глобальным вызовам. Казус COVID-19 — это предупреждение о бесперспективности техногенного мышления, при котором человек представляется лишь как одномерное биологическое существо. Для преодоления риска потери «человеческого», отчуждения и уязвимости цивилизации необходимо сотрудничество, основанное на этических принципах. Это позволит преодолеть магию биополитики, которая в своих геополитических устремлениях сводит кризисные явления планетарного масштаба только к медицинским проблемам и даст возможность строительства постковидного мира, основанного на гуманистических ценностях.

С уважением,
профессор



Ю. К. Абеев



М. М. ШЕПЕТЬКО

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Представлены и проанализированы клинико-лабораторные данные 80 пациентов с онкогематологической патологией и инфекцией COVID-19. В результате проведенного анализа проспективной группы установлено, что инфекция COVID-19 наиболее часто ассоциируется с множественной миеломой (27,5%) и острыми лейкозами (26,3%).

У 74% пациентов с онкогематологической патологией инфекция COVID-19 протекала в тяжелой или крайне тяжелой формах. Летальность в исследуемой группе составила 48%. Пациенты с неблагоприятным исходом в дебюте инфекции COVID-19 имели более высокие значения концентрации С-реактивного белка (медиана 90,9 г/л против 30 г/л; $p=0,023$), прокальцитонина (0,07 нг/мл против 0,3 нг/мл; $p=0,004$) и показателей ренальной функции: мочевины ($p=0,00014$) и креатинина ($p=0,008$).

В спектре смертельных осложнений инфекции COVID-19 у пациентов онкогематологического профиля преобладали острый респираторный дистресс-синдром (31%) и сепсис (18%).

Ключевые слова: онкогематологические заболевания, инфекция COVID-19.

This study presents and analyzes the clinical and laboratory data of 80 patients with oncohematological pathology and COVID-19 infection. In the result of the analysis of the prospective group, it was found out that COVID-19 infection is most often associated with multiple myeloma — 27.5% and acute leukemia — 26.3% of cases.

In 74% of patients with oncohematological pathology COVID-19 infection was severe or extremely severe. The lethality in the study group was 48%. Patients with a poor outcome at the onset of COVID-19 infection had higher values of the concentration of C-reactive protein (median 90.9 g/L versus 30 g/L; $p=0.023$), procalcitonin (0.07 ng/ml versus 0.3 ng/ml; $p=0.004$) and indicators of renal function: urea ($p=0.00014$) and creatinine ($p=0.008$). ARDS (31%) and sepsis (18%) predominated in the spectrum of fatal complications of COVID-19 infection in hematological cancer patients.

Key words: oncohematological diseases, COVID-19 infection.

HEALTHCARE. 2022; 1: 5—9.

CLINICAL LABORATORY CHARACTERISTICS OF COVID-19 INFECTION IN PATIENTS WITH HEMATO-ONCOLOGICAL DISEASES

M. M. Shapetska

Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, которая стала причиной пандемии 2019 г., протекает как в форме бессимптомного носительства и легкой форме, так и в форме тяжелой вирусной пневмонии с респираторной недостаточностью. Инфекционные осложнения у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани являются наиболее частой причиной смерти. В связи с первоначальными нарушениями в иммунной системе и проведением специфической противоопухолевой терапии, на фоне развития синдрома вторичного иммунодефицита данная категория пациентов подвержена высокому риску инфицирования в период пандемии COVID-19. Согласно литературным данным и клиническим наблюдениям, они часто переносят инфекцию COVID-19 в тяжелой и крайне тяжелой формах, более подвержены осложнениям в ходе инфекционного процесса,

требуют более длительной госпитализации и входят в группу риска по неблагоприятному исходу. Показатели летальности варьируют от 30 до 63% [1].

Существует ряд исследований, посвященных анализу лабораторных показателей и определению их весовых значений в качестве факторов риска неблагоприятного исхода. Данные китайских авторов указывают на повышенные уровни Д-димеров более 1 мкг/мл при поступлении у пациентов с COVID-19 в общей популяции. Такое повышение связано с высоким риском летального исхода [2]. Однако таких исследований у пациентов с онкогематологическими заболеваниями не очень много, а их результаты неоднозначны. Следовательно, анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных при инфекции COVID-19 с онкогематологической патологией являются актуальными и своевременными.

Цель исследования — установить клинико-лабораторные сдвиги и клинические проявления при сочетании инфекции COVID-19 с онкогематологической патологией.

Материалы и методы

В настоящее исследование вошли наблюдения и данные медицинской документации 80 пациентов с онкогематологической патологией и подтвержденной инфекцией COVID-19 в период с марта 2020 по май 2021 г., госпитализированных в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Верификация инфекции, вызванной SARS-CoV-2, проводилась методом ПЦР в режиме реального времени (оро/назофарингеальный мазок). Показаниями для проведения диагностики инфекции COVID-19 являлись: лихорадка с признаками поражения легочной ткани (кашель, одышка, снижение оксигенации), повышение температуры, исчезновение вкуса и обоняния, контакт 1-го уровня с инфицированными лицами. Лабораторная диагностика включала показатели общего анализа крови (абсолютное количество лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов), биохимического анализа крови (билирубин общий, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, ЛДГ, С-реактивный белок, ферритин), коагулограммы (АЧТВ, ТВ, фибриноген, Д-димеры) и прокальцитонин. Определение показателей проводилось в 1-й день от начала инфекции, которая была подтверждена положительной ПЦР. Диагностика ковид-ассоциированного поражения легочной ткани осуществлялась методом компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии органов грудной клетки. Тяжесть инфекционного процесса устанавливали в соответствии с принятой клинической классификацией: 1) легкая — форма ОРВИ при отсутствии КТ-диагностических критериев поражения легочной ткани или бессимптомном течении процесса; 2) средняя — при наличии КТ-признаков поражения легочной ткани, но отсутствии показаний для проведения кислородной поддержки; 3) тяжелая — при КТ-признаках поражения легочной ткани и необходимости проведения кислородной поддержки; 4) крайне тяжелая — наличие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), необходимость проведения ИВЛ и возникновение осложнений (тромбозы, сепсис и др.).

Симптом лихорадки определяли как повышение температуры в подмышечной впадине более 37 °С. Одышку констатировали при частоте дыхания более 25 в мин и снижении сатурации менее 92%.

Критерии сепсиса включали: выявление возбудителя в бактериологических посевах венозной крови и/или клинико-лабораторные данные (повышение концентрации прокальцитонина более 2 нг/мл в сочетании с увеличением С-реактивного белка).

ОРДС диагностировали при PaO_2/FiO_2 менее 200 и наличии двустороннего поражения легких.

Критериями острого повреждения почек (ОПП) служили алгоритмы KDIGO-2012.

ДВС-синдром констатировали в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения пациентов с ДВС.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН) включала развитие инфаркта миокарда или острого миокардита с ЭКГ-признаками и повышением концентрации тропонина в сыворотке крови.

Исходы сочетания онкогематологической патологии и инфекции COVID-19 устанавливали как: 1) жив; 2) умер.

Описательную статистику проводили в программах Excel и STATISTICA 8.0. Непрерывные и категориальные переменные представлены в виде медианы (IQR, 25—75%) и N (%) соответственно. Для сравнения в группах выживших и умерших применяли U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимым считался критерий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Инфекция COVID-19 диагностирована у 80 онкогематологических пациентов, находящихся на стационарном лечении с февраля 2020 г. по апрель 2021 г. (47 мужчин, 33 женщины). Соотношение мужчин и женщин — 1,4 : 1 с медианой возраста 63 года. Наиболее частой гематологической патологией при инфекции COVID-19 были множественная миелома (ММ) — 22 (27,5%) и острый лейкоз (ОЛ) — 21 (26,3%). В рубрику «Другие заболевания» вошли единичные случаи аутоиммунной гемолитической и апластической анемии. К группе хронических миелопролиферативных заболеваний/миелодиспластический синдром (ХМПЗ/МДС) отнесены хронический миелолейкоз, первичный миелофиброз, истинная полицитемия и миелодиспластический синдром.

В клинической картине преимущественно наблюдались лихорадка, кашель, одышка. У 77 (96%) пациентов была выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

У 59 (73%) пациентов инфекция COVID-19 протекала в тяжелой или крайне тяжелой форме (рис. 1).

С целью противоопухолевой терапии основного заболевания у пациентов исследуемой группы использовали следующие виды препаратов: ингибиторы протеосом (схемы с борте-

зомибом и/или леналидомидом) — у пациентов с ММ; цитарабин и антрациклины — при ОЛ; моноклональные антитела (ритуксимаб) — у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и неходжкинской лимфомой (НХЛ); гипометилирующие агенты (децитабин, азацитидин) — при МДС. Большинство пациентов и пациенты из группы «Другие заболевания» получали глюкокортикостероиды.

Интервал между последним введением препаратов для противоопухолевой терапии и развитием инфекции COVID-19 составил от 1 нед до 3 мес. Химиотерапия во время инфекционного процесса вынужденно останавливалась. Лечение COVID-19-инфекции проводилось по приказу МЗ РБ от 11.11.2020 № 1195.

При определении лабораторных показателей выявлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом в дебюте инфекции отмечались более высокие значения медианы С-реактивного белка (90,9 против 30; $p=0,023$) и прокальцитонина (0,07 против 0,3; $p=0,004$). Также статистически значимыми для неблагоприятного прогноза были показатели ренальной функции (мочевина, креатинин).

При анализе лейкоцитов и лимфоцитов в группах с различными исходами были исключены пациенты с гиперлейкоцитозом более $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и пациенты с ХЛЛ.

В группе наблюдения не выявлено статистически значимой разницы между количеством лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в дебюте COVID-19 у пациентов с различными исходами.

Клинико-лабораторные показатели в дебюте (1-й день) инфекции COVID-19 представлены в табл. 2.

На первом месте по частоте встречаемости смертельных осложнений инфекции COVID-19 у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани был ОРДС (31%), что требовало проведения неинвазивной или инвазивной ИВЛ. При этом развитие ОРДС и неблагоприятный исход наблюдались у части пациентов при изначально небольшом объеме поражения легочной ткани, а рентгенологические исследования в динамике показывали увеличение поражения легких до критического уровня.

Сепсис был выявлен у 18,5% пациентов. В соответствии со сроками развития инфекции COVID-19 у 80% пациентов клинико-лабораторные показатели септических осложнений

Таблица 1

Клинико-демографические показатели у обследуемых пациентов

Показатель	Количество
Пол:	
мужской	47 (59%)
женский	33 (41%)
Возраст, лет	63
ХЛЛ	15 (18,7%)
НХЛ	7 (8,7%)
ММ	22 (27,5%)
ОЛ	21 (26,3%)
ХМПЗ/МДС	12 (15%)
Другие	3 (3,8%)
Двусторонняя полисегментарная пневмония	77 (96%)
ОРЗ/бессимптомная форма	3 (4%)
Симптомы:	
лихорадка	64 (80%)
кашель	54 (67,5%)
одышка	59 (73,8%)
потеря обоняния и вкуса	3 (3,7%)
диарея	5 (6,3%)
Исход:	
жив	42 (52,5%)
умер	38 (47,5%)

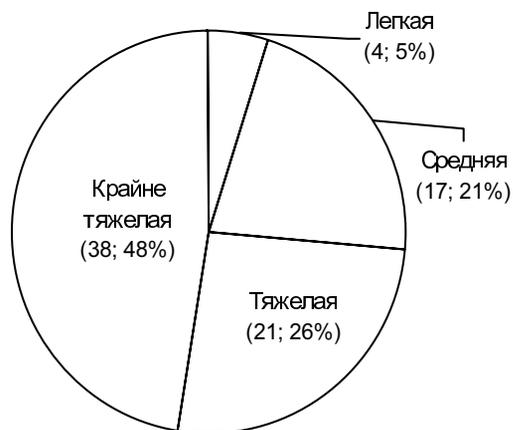


Рис. 1. Степень тяжести инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Лабораторные показатели в дебюте (1-й день) инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Показатель	Норма	Жив	Умер	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4—9	4,8 [1,79—7,67]	3,4 [1,35—7,7]	0,62
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,2—3,5	0,69 [0,29—1,34]	0,78 [0,32—1,26]	0,93
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	2—5,5	2,6 [1,38—4,34]	2,06 [0,69—4,79]	0,2
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,08—0,6	0,39 [0,12—0,82]	0,26 [0,05—0,77]	0,4
Гемоглобин, г/л	120—150	100 [88—109]	101 [84—114]	0,95
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	150—450	105 [52—178]	61 [18—108]	0,05
Билирубин, мкмоль/л	3,4—20,5	11,3 [7,05—19,9]	13,2 [8,5—22,3]	0,15
АСТ, ЕД/л	5—34	19 [15—38]	21,7 [12,5—33,5]	0,77
АЛТ, ЕД/л	0—55	29,9 [21—53]	22 [13,5—38]	0,1
Мочевина, ммоль/л	2,5—6,7	6,05 [4,45—7,05]	10,7 [6,3—18,3]	0,00014
Креатинин, мкмоль/л	50,4—98,1	71,7 [62,6—84]	88,6 [68,6—180,8]	0,008
ЛДГ, ЕД/л	125—220	242,5 [208,5—349]	290,5 [178,5—460]	0,38
СРБ, мг/л	0—5	31 [17,7—60,9]	90,9 [21,1—178,6]	0,023
Ферритин, нг/мл	20—300	1092 [404—3213]	1160 [482—514]	0,95
АЧТВ, с	25,4—36,9	33 [29,2—39]	34,5 [32,6—37,8]	0,32
ТВ, с	10,3—16,6	15,25 [13,8—16,5]	15,4 [13,5—17,1]	1,0
Фибриноген, г/л	2—4	4,62 [3,57—5,29]	5,2 [3,05—7,04]	0,66
Д-димер, нг/мл	0—500	493 [225—1269]	630 [292—2140]	0,48
Прокальцитонин, нг/мл	0—0,5	0,07 [0,04—0,12]	0,3 [0,09—0,56]	0,004

фиксируют преимущественно на 2—3-й неделе, что можно объяснить присоединением бактериальной микрофлоры.

Спектр смертельных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией COVID-19 представлен на рис. 2.

Результаты проведенного исследования показывают специфику инфекции COVID-19 у онкогематологических пациентов. Глубокая иммуносупрессия, непрерывное проведение противоопухолевой терапии в стационаре свидетельствуют о преобладании пациентов с миеломой, острыми лейкозами и вирусной инфекцией в виде COVID-19. Тяжелые формы инфекции COVID-19 приводят к летальному исходу почти у половины пациентов, находящихся на стационарном лечении.

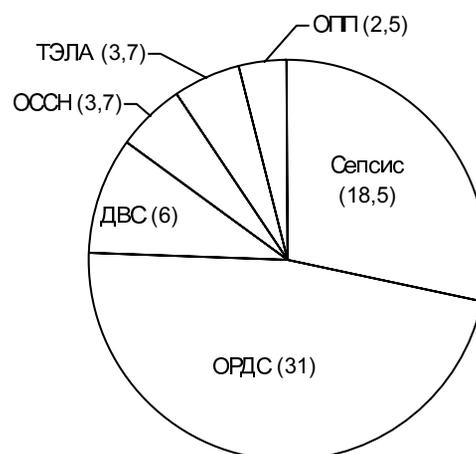


Рис. 2 Осложнения (%) инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Следует отметить, что классические симптомы вирусной инфекции не всегда присутствуют у данной категории пациентов. Согласно данным L. Wang и соавт., пациенты с гематологическими заболеваниями и COVID-19 могут не иметь лихорадки в течение всего периода болезни [3].

Лабораторные критерии и показатели свидетельствуют о том, что у пациентов с неблагоприятным исходом в дебюте инфекции отмечаются более высокие значения медианы С-реактивного белка и прокальцитонина. В группе онкогематологических пациентов эти показатели могут отражать масштаб воспалительного процесса не только в легочной ткани, но и в системном кровотоке в связи с нейтропенией и агранулоцитозом, что особенно актуально у пациентов с ОЛ после химиотерапии.

V. Shah и соавт. показали, что более высокий уровень лейкоцитов, нейтрофилов и С-реактивного белка у пациентов с онкогематологическими заболеваниями были связаны с неблагоприятным исходом по сравнению с пациентами без онкогематологической патологии [4]. У 34 пациентов с онкогематологическими заболеваниями F. Martin-Moro и соавт. наблюдали более высокий уровень прокальцитонина при госпитализации в группе умерших по сравнению с выжившими [5].

M. S. Infante и соавт. выявили более низкие показатели среднего уровня гемоглобина, количества лимфоцитов, тромбоцитов, а медиана ферритина, ИЛ-6, Д-димеров, ЛДГ была выше у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и летальным исходом, однако статистической значимости не было получено, что, вероятно, связано с небольшим размером выборки [6].

В исследовании китайских авторов (W. He и соавт.) среди онкогематологических пациентов у умерших при COVID-19 были значительно выше исходные уровни D-димеров ($p=0,03$), чем у выживших [7].

Статистически значимыми для неблагоприятного прогноза были повышенные показатели мочевины и креатинина, что в большинстве случаев наблюдалось в группе пациентов с ММ.

Следует отметить, что у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани, в отличие от пациентов без такой патологии, лабораторные результаты имеют более низкую информативность, так как гематологические новообразования и специфическая терапия изначально влияют на систему кроветворения. Например, для пациентов с лейкозами, как острыми, так и хроническими, лей-

коциты могут достигать аномально высокого уровня, особенно в дебюте заболевания, тогда как другие опухолевые клетки или проведенная высокодозная химиотерапия могут нарушить функцию кроветворения и вызывать цитопению. Кроме того, S. Paneesha и соавт. выявили повышенный уровень лейкоцитов и лимфоцитов на фоне COVID-19 у пациентов с ХЛЛ [8].

Таким образом, в проведенном исследовании показано, что инфекция COVID-19 наиболее часто ассоциируется с ММ и ОЛ среди пациентов онкогематологического профиля. Преобладание тяжелых форм инфекционного процесса в сочетании с гематологической патологией часто приводит к неблагоприятному исходу COVID-19. Самыми значимыми лабораторными показателями в дебюте инфекции, которые могут служить предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 для этих пациентов, следует считать С-реактивный белок, прокальцитонин и показатели ренальной функции (мочевина, креатинин).

Контактная информация:

Шепетько Мария Михайловна — врач-гематолог. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии. Ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-19-36.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aries J. A., Davies J. K., Auer R. L. et al. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br. J. Haematol.* 2020; 190(2): e64—e67.
2. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054—62.
3. Wang L. Q., Tan Su Yin E., Wei G. Q. et al. Weathering the storm: COVID-19 infection in patients with hematological malignancies. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2020; 21(12): 921—39.
4. Shah V., Ko Ko T., Zuckerman M. et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with hematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br. J. Haematol.* 2020; 190(5): e279—e282.
5. Martin-Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised with concurrent COVID-19 and hematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 2020; 190(1): e16—e20.
6. Infante M. S., Gonzalez-Gascon Y, Marin I., Munoz-Novas C. et al. COVID-19 in patients with hematological malignancies: a retrospective case series. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020; 42(6): e256—e259.
7. He W., Chen L., Yuan G. et al. COVID19 in persons with hematological cancers. *Leukemia.* 2020; 34(6): 1637—45.
8. Paneesha S., Pratt G., Parry H., Moss P. COVID-19 infection in therapy-naive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 2020; 93: 106366.

Поступила 06.07.2021.

Принята к печати 13.07.2021.

¹М. Н. ШЕПЕТЬКО, ²Л. В. МИРИЛЕНКО

АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

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

Приводится анализ хирургического лечения пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого за 3 больших периода: до принятия единых стандартов в лечении онкологических пациентов с 1995 по 2000 г., после введения и принятия нескольких редакций алгоритмов диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями с 2001 по 2011 г. и с 2012 по 2018 г. В результате анализа установлено, что лучшие результаты показывает лобэктомия с лимфодиссекцией, которая является более приемлемой в функциональном и анатомическом аспектах.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), лобэктомия, пневмонэктомия, общая выживаемость, скорректированная выживаемость, алгоритмы диагностики.

The study obtained the results of treatment in patients with non-small cell lung carcinoma for three large periods: before the acceptance of uniform standards in the treatment of cancer patients, from 1995 to 2000 years and after the introduction and acceptance of several revisions of algorithms of diagnosis and treatment of patients with malignant tumors from 2001 to 2011 and from 2012 to 2018 years. As a result of the analysis, it was found that better results give using of lobectomy with lymph node dissection, which is more acceptable as functional as anatomical aspects.

Key words: non-small cell lung cancer (NSCLC), lobectomy, pneumonectomy, overall survival (OS), adjusted survival (SV), diagnostic algorithms.

HEALTHCARE. 2022; 1: 10—15.

ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

M.N. Shapetska, L. V. Mirilenko

Рак легкого до сегодняшнего дня остается нерешенной проблемой. В мире заболеваемость раком легкого является ведущей онкопатологией у мужчин, за ним следует рак простаты и колоректальный рак по заболеваемости, рак печени и желудка по смертности [1]. В Республике Беларусь интенсивный показатель в 2019 г. составил 46,9 на 100 000 населения, соотношение заболеваемости мужского и женского населения 84,8 : 13,8. Смертность в том же году осталась высокой и составила 34,1 на 100 000 населения. Соотношение смертность/заболеваемость — 72,7%. При этом с момента установления диагноза прожили менее 1 года 50,4% заболевших.

5-летняя выживаемость пациентов с раком легкого в 2019 г. не превысила 20% и находилась на уровне 19,6%, что соответствует мировым стандартам [2]. Хирургическое лечение рака легкого остается единственным методом лечения, которое дает шанс на длительную выживаемость при стадиях, соответствующих локальной форме или форме «малого» рака.

Цель исследования — проанализировать отдаленные результаты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после хирургического лечения в соответствии с алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований, принятыми в Республике Беларусь в различные периоды времени, и показать эффективность различных объемов хирургического вмешательства на легких при НМРЛ.

Материал и методы

В исследование включены данные 1127 пациентов с диагнозом НМРЛ без отдаленных метастазов, находившихся на лечении в Минском городском клиническом онкологическом диспансере с 1995 г.: 938 (83,2%) мужчин и 189 (16,8%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 62 [20; 92] года, нижний и верхний квартили — 56—67 лет. Все пациенты были подвергнуты хирургическому лечению в различном объеме операций на легких — от атипичной/сегментарной резекции до пневмонэктомии.

Наблюдаемая группа разделена количественно в соответствии с тремя временными периодами: 1-я группа и первый интервальный период с 1995 по 2000 г. до введения стандартных протоколов диагностики и лечения злокачественных новообразований — 337 (29,9%) пациентов, определена 3-, 5- и 10-летняя выживаемость; 2-я группа и второй интервальный период с 2001 по 2011 г. — 309 (27,4%) пациентов, рассчитана 3- и 5-летняя выживаемость; 3-я группа и третий интервальный период с 2012 по 2018 г. — 481 (42,7%) пациент, определена 3- и 5-летняя выживаемость. Из исследования исключены все пациенты с мелкоклеточным раком легкого, пациенты с данными, влияющими на идентификацию по TNM и стадию заболевания, нечеткой морфологической верификацией диагноза НМРЛ. Для градации степени распространения опухолевого процесса использовали 7-ю редакцию TNM-классификации и стадирования (TNM/pTNM, 7-е изд., 2009) [3]. Гистологический тип устанавливали в соответствии с морфологическими критериями ВОЗ (3-е изд., 1999). Гистологический тип НМРЛ не определяли в случае отказа в хирургическом лечении, у этих пациентов диагноз установлен цитологически.

Характеристика всей когорты пациентов и групп по периодам представлена в табл. 1.

База данных пациентов сформирована с использованием таблиц Microsoft Excel. Статистическую обработку выполняли с применением пакета программ STATISTICA 10.0. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана — Мейера, сравнение выживаемости в 2 группах выполняли по критерию lograng, в 3 и более — по критерию хи-квадрат. Все значения p были двусторонними; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ общей (ОВ) и скорректированной (СВ) выживаемости пациентов с НМРЛ после хирургического лечения показал, что 5-летняя ОВ в первом временном периоде была самая низкая — 21,2% (SE — 2,3%) с медианой 14,5 мес, 10-летняя — 12,2% (SE — 1,8%); при этом почти не отличалась и СВ — 21,7% (SE — 2,3%) с медианой 15,4 мес и 12,2% (SE — 1,8%) соответственно. Второй период характеризовался двукратным увеличением 5-летней ОВ и СВ: соответственно 44,6% (SE — 2,8%) с медианой 49,9 мес и 51,0% (SE — 2,9%) с медианой 65,4 мес. Третий период незначительно отличался от второго по ОВ и СВ: 5-летняя ОВ составила 44,7% (SE — 2,6%) с медианой 48,9 мес; СВ — 53,5% (SE — 2,7%) с медианой 72,1 мес.

Таблица 1

Характеристика пациентов с НМРЛ

Показатель	Всего пациентов (n=1127)	Период	
		первый* (n=337)	второй и третий* (n=790)
Пол:			
мужской	938 (83,2%)	318 (94,4%)	620 (78,5%)
женский	189 (16,8%)	19 (5,6%)	170 (21,5%)
Стадия:			
I	385 (35,5%)	89 (29,6%)	296 (37,8%)
II	346 (31,9%)	103 (34,2%)	243 (31,0%)
III	353 (32,6%)	109 (36,2%)	244 (31,2%)
не определена	43 (4,0%)	36 (12,0%)	7 (0,9%)
Гистология:			
плоскоклеточный рак	456 (55,7%)	197 (75,8%)	259 (46,3%)
аденокарцинома	283 (34,5%)	32 (12,3%)	251 (44,9%)
железисто-плоскоклеточный рак	30 (3,7%)	5 (1,9%)	25 (4,5%)
недифференцированный рак	29 (3,5%)	23 (8,8%)	6 (1,1%)
крупноклеточный рак	8 (1,0%)	2 (0,8%)	6 (1,1%)
карциноид	13 (1,6%)	1 (0,4%)	12 (2,1%)
не определена	308 (37,6%)	77 (29,6%)	231 (41,3%)
Операция:			
нет	269 (23,9%)	114 (33,8%)	155 (19,6%)
атипическая резекция	56 (5,0%)	9 (2,7%)	47 (5,9%)
лобэктомия	589 (52,3%)	161 (47,8%)	428 (54,2%)
пневмонэктомия	213 (18,9%)	53 (15,7%)	160 (20,3%)

* % рассчитан к количеству данных, которые определены.

Различия между тремя периодами имели статистическую значимость с $p < 0,001$ (хи-квадрат). При этом статистически значимо различались первый период со вторым и первый с третьим ($p < 0,001$ по обоим видам выживаемости), в то время как второй и третий периоды не имели между собой ни клинически, ни статистически значимых различий ($p = 0,90$ для ОВ; $p = 0,42$ для СВ) (рис. 1).

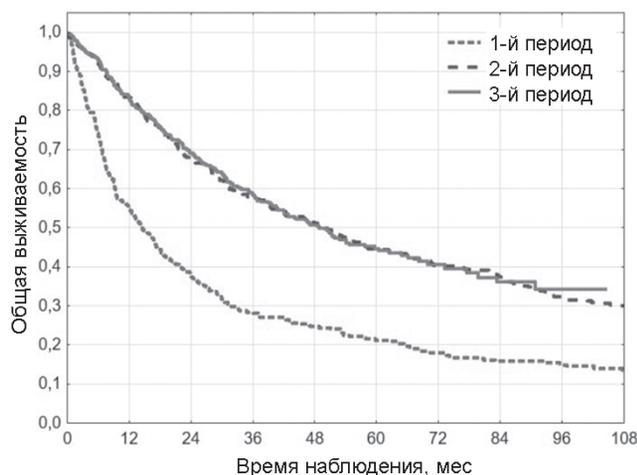
Следовательно, в течение почти 20-летнего периода не достигнуто улучшения выживаемости пациентов с НМРЛ после хирургического лечения. Это явилось основанием к объединению второго и третьего периодов при дальнейшем исследовании. При объединении этих периодов, что соответствовало 18 годам наблюдения, получена 5-летняя ОВ 44,6% (SE — 1,9%) с медианой 49,8 мес; СВ — 52,2% (SE — 2,0%) с медианой 69,2 мес.

Далее выполнен анализ выживаемости пациентов после трех основных типов хирургического вмешательства на легких за период с 2001 по 2018 г. (табл. 2).

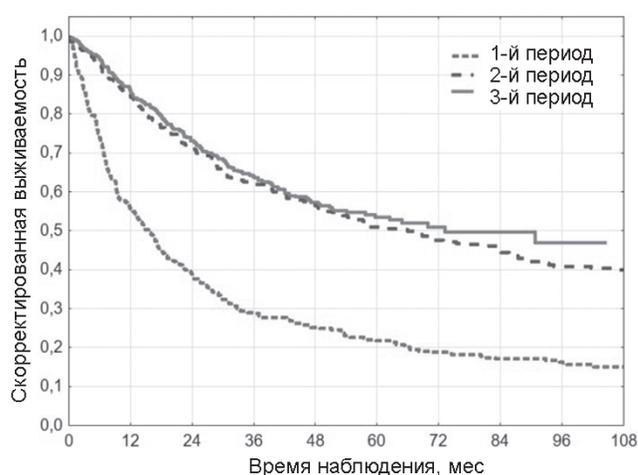
Как свидетельствуют полученные данные, лучшие результаты 5-летней выживаемости наблюдались после лобэктомии, дополненной

стандартной лимфодиссекцией в соответствии с алгоритмом проведения хирургической операции данного объема. Несмотря на радикальность пневмонэктомии с медиастинальной лимфодиссекцией, эта операция показала худшие результаты как ОВ, так и СВ по сравнению с лобэктимией при уровне статистической значимости $p = 0,046$ для ОВ и $p = 0,020$ для СВ. 5-летняя ОВ после лобэктомии более чем на 10% выше, чем после пневмонэктомии: 49,0% (SE — 2,6%) с медианой 56,8 мес против 38,4% (SE — 4,2%) с медианой 45,0 мес; 5-летняя СВ выше на 14%: 57,6% (SE — 2,6%) с медианой 85,7 мес против 43,7% (SE — 4,4%) с медианой 48,4 мес. При этом выполнение лобэктомии дает статистически значимое увеличение 5-летней ОВ и СВ по сравнению с группой пациентов, у которых операцию не проводили, почти на 10% ($p = 0,047$ и $p = 0,031$ соответственно). Значимых различий в выживаемости между отсутствием хирургической операции и пневмонэктомией, резекцией и пневмонэктомией, резекцией и лобэктимией получено не было ($p > 0,05$).

При рассмотрении всех пациентов с НМРЛ за второй и третий периоды наблюдения в зависимости от стадии заболевания и объема



а



б

Рис. 1. Общая (а) и скорректированная (б) выживаемость пациентов с НМРЛ в соответствии с тремя периодами наблюдения: с 1995 по 2000 г. — первый период; с 2001 по 2011 г. — второй период; с 2012 по 2018 г. — третий период

Таблица 2

Показатели ОВ после хирургических вмешательств на легких различного объема

Хирургическая операция	Всего	5-летняя ОВ (SE)	Медиана ОВ, мес
Атипическая резекция	47	45,0 (8,1%)	44,8
Лобэктомия	428	49,0 (2,6%)	56,8
Пневмонэктомия	160	38,4 (4,2%)	45,0
Операция не проводилась	155	39,9 (4,4%)	38,8

хирургической операции получены следующие данные: при I стадии НМРЛ 5-летняя ОБ пациентов после лобэктомии с диссекцией медиастинальных лимфоузлов составила 61,0% (SE — 4,0%) с медианой 84,0 мес; после пневмонэктомии — 70,6% (SE — 8,5%) с медианой 81,9 мес; после атипичической резекции — 66,0% (SE — 10,6%) с медианой 88,8 мес; при отсутствии хирургического лечения — 61,2% (SE — 7,4%) с медианой 88,2 мес. Расчеты не выявили статистически значимых различий в ОБ пациентов с НМРЛ I стадии при разных объемах хирургического вмешательства ($p=0,66$) (рис. 2).

При НМРЛ II стадии, которая характеризуется максимальной резектабельностью опухоли при отсутствии функциональных противопоказаний, лобэктомия показала заметные преимущества в выживаемости по сравнению с другими объемами хирургического вмешательства. Атипичическая резекция при II стадии заболевания была выполнена небольшому количеству пациентов (8 человек) в связи с выраженными функциональными противопоказаниями, для них 5-летняя ОБ находилась на уровне 53,3% (SE — 24,8%). 5-летняя ОБ в результате лобэктомии (136 пациентов) составила 51,8% (SE — 4,5%) с медианой 62,8 мес; после пневмонэктомии (56 пациентов) 5-летняя выживаемость составила 34,8% (SE — 6,8%) с медианой 45,5 мес. Если хирургическую операцию не проводили, 5-летняя ОБ была самой низкой — 32,3% (SE — 7,4%) с медианой 33,0 мес. Лобэктомия показала статистически значимые различия, результаты ее были лучше по сравнению с отсутствием хирургическо-

го лечения ($p=0,012$). Статистически значимых различий при сравнении результатов лобэктомии и пневмонэктомии не выявлено, однако показатели 5-летней ОБ различаются статистически значимо ($p=0,032$ при сравнении точечной 5-летней ОБ) (рис. 3).

Низкими оказались результаты при НМРЛ III стадии. 5-летняя ОБ после атипичической резекции легкого, которая всегда носила диагностический характер, составила 21,4% (SE — 10,6%) с медианой 18,1 мес; после лобэктомии — 24,7% (SE — 4,5%) с медианой 21,9 мес; если удавалось выполнить пневмонэктомию — 21,3% (SE — 5,8%) с медианой 16,0 мес. Похожие результаты приводят И. С. Стилиди и М. Д. Тер-Ованесов, выполнив сравнительный анализ отдаленных результатов лечения пациентов с НМРЛ, который показал, что «при отсутствии метастазов во внутригрудные лимфоузлы (T13N0M0) выполнение расширенных операций статистически значимо улучшает 1-годовую выживаемость больных по сравнению с типичными вмешательствами с 67 до 86%. Далее разница выживаемости незначима — 3-летняя выживаемость одинакова независимо от объема хирургических вмешательств, и составляет 46%. Показатели 5-летней выживаемости для расширенных и типичных операций составили 24 и 30% соответственно» [4].

Результаты 5-летней ОБ после пневмонэктомии в нашем исследовании ниже на 2% по сравнению с результатами при отсутствии хирургического лечения: 5-летняя выживаемость при отсутствии операции была на отметке 23,7% (SE — 7,0%) с медианой 29,3 мес (рис. 4).

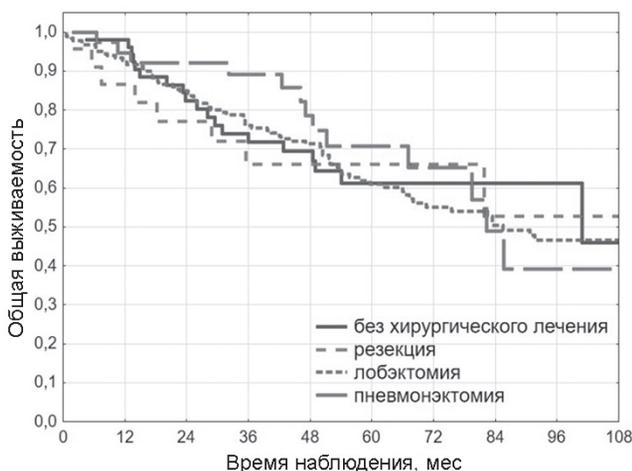


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от вида хирургического вмешательства при НМРЛ I стадии

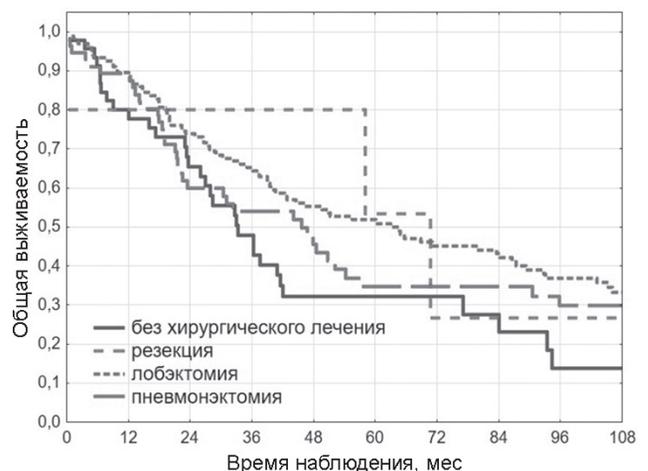


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от вида хирургического вмешательства при НМРЛ II стадии

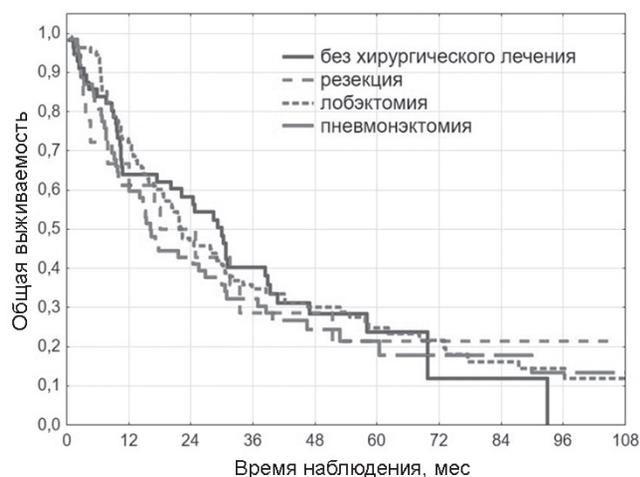


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов в зависимости от вида хирургического вмешательства при НМРЛ III стадии

Полученные данные свидетельствуют о том, что хирургическое лечение в разные периоды времени (до принятия алгоритмов диагностики и лечения злокачественных новообразований и после их принятия) показывает различную эффективность. Выполнение унифицированной хирургической операции на легких, дополненной медиастинальной лимфодиссекцией, увеличило продолжительность жизни пациентов с НМРЛ. Однако отсутствие различий в выживаемости данной категории пациентов в течение последних 18 лет (с 2001 по 2018 г.: ОВ — 44,6% во втором периоде и 44,7% — в третьем) указывает на то, что чисто хирургическое лечение достигло предела своей эффективности. Взяв за основу хирургическое лечение различного объема при I—III стадии заболевания и не учитывая другие дополнительные виды воздействия, которые могли быть использованы при III стадии, нами были получены хорошие результаты при I и II стадии, когда не требуется химиолучевая терапия, и абсолютно неудовлетворительные результаты при III стадии [5]. Максимум эффективности, что вполне закономерно, достигает лечение пациентов с НМРЛ I стадии: 5-летняя ОВ достигает 70,6%, однако в большей степени здесь влияет не радикальность выполненной операции (пневмонэктомия), а именно распространенность опухолевого процесса. При этом результаты полного удаления легкого с медиастинальной диссекцией лимфоузлов средостения для пациентов с III стадией заболевания оказались полностью неудовлетворительными и сравнимыми с нехирургическим лечением. Оптимальная ситуация для пациента с установленным диагнозом НМРЛ скла-

дывается в случае ранней диагностики, когда опухоль соответствует ранним или неинвазивным формам рака, таким как «малый» рак или инвазивная карцинома бронха *in situ*, в пределах TisN0M0, T1N0M0, ему выполняют лобэктомию с диссекцией лимфатических узлов средостения. Данные, приведенные выше, подтверждают положение о том, что лобэктомию как хирургическая операция показывает свои преимущества перед пневмонэктомией при I, II стадии заболевания в отношении 5-летней выживаемости, даже не принимая во внимание качество жизни пациента в результате сохраненного дыхательного объема. Следует отметить, что выбор хирургического объема операции во многом зависит не только от стадии TNM/pTNM, но и от объективных дыхательных показателей, состояния сердечно-сосудистой системы, что может быть предметом для дальнейшего анализа. Разница в выживаемости между первым и вторым периодами и отсутствие различий во втором и третьем периодах наблюдения отчетливо указывает на то, что внедрение протоколов для диагностики и лечения злокачественных новообразований позволило существенно повысить выживаемость при раке легкого, в то время как последующие их редакции не привели к улучшению результатов.

Выводы

1. Хирургическое лечение достигло максимума своей лечебной эффективности при НМРЛ I и II стадии и исчерпало свои возможности при III стадии.
2. Пневмонэктомия, несмотря на радикальность, не приносит ожидаемого эффекта в отношении долгосрочной выживаемости, агрессивность хирургического лечения не дает значимого и ожидаемого результата.
3. Лучшие результаты показывает лобэктомию с лимфодиссекцией, которая является более приемлемой в функциональном и анатомическом аспектах.

Контактная информация:

Шепетько Михаил Николаевич — к. м. н., доцент, доцент кафедры онкологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 290-23-29.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. Н. Ш.
Сбор материала: М. Н. Ш.
Статистическая обработка материала: Л. В. М.
Написание текста: М. Н. Ш.
Редактирование: Л. В. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394—424.

2. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009—2018 гг. Минск: Нац. б-ка Беларуси; 2019. 420 с.

3. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2(8): 706—14.

4. Стилиди И. С., Тер-Ованесов М. Д. Хирургическое лечение рака легкого. *Практ. онкология.* 2000; 3: 21—3.

5. Ануфриенок И. В., Артемова Н. А., Баранов А. Ю. и др. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клин. протокол. Минск: Проф. изд.; 2019. 613 с.

REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394—424.

2. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. i dr. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of the data of the Belarusian Chancellor Register for 2009—2018. Minsk: Nats. b-ka Belarusi; 2019. 420 s. [(in Russian)]

3. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2(8): 706—14.

4. Stilidi I. S., Ter-Ovanesov M. D. Surgical treatment of lung cancer. *Prakt. onkologiya.* 2000; 3: 21—3. (in Russian)]

5. Anufrienok I. V., Artemova N. A., Baranov A. Yu. i dr. Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clin. protocol. Minsk: Prof. izd.; 2019. 613 s. (in Russian)]

Поступила 14.07.2021.

Принята к печати 09.09.2021.

Читайте в следующих номерах:

Оригинальные исследования

- ▼ Ключко Д. А., Корик В. Е. Роль внутрибрюшной гипертензии в развитии спаечной болезни

Лекции и обзоры

- ▼ Дегтярев Ю. Г. Фетальное право: история, современное состояние, перспективы
- ▼ Василевский И. В. Роль цитокинов при инфекции SARS-CoV-2 и пути блокады цитокинового шторма

Обмен опытом

- ▼ Кринец Ж. М. и соавт. Оценка эффективности комплексного консервативного лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией легкой степени тяжести



Т. М. СТУДЕНИКИНА, Н. А. ЮЗЕФОВИЧ

РАЗВИТИЕ КРУПНЫХ СОСУДОВ ЧЕЛОВЕКА НА 4—8-Й НЕДЕЛЯХ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Статья посвящена раннему развитию и формированию крупных сосудов на 4—8-й неделях эмбрионального развития. Охарактеризованы источники развития и формирование аорты, легочного ствола, верхней и нижней полых вен на ранних этапах эмбрионального развития. Описаны механизмы формирования дефектов развития крупных артерий и вен. Приведены особенности кровообращения плода и новорожденного. Исследование развития крупных сосудов позволяет понять механизмы формирования аномалий их анатомического строения. Изучение особенностей эмбрионального кровообращения, становления постэмбрионального кровообращения способствует определению морфологической основы формирования пороков крупных сосудов и заболеваний сердца.

Ключевые слова: васкулогенез, ангиогенез, веногенез, аортальные дуги, эмбриональные вены.

The article is dedicated to the early development and formation of large vessels at 4—8 weeks of embryogenesis. The origins of vessels development, the formation of the aorta, the pulmonary trunk, vena cava superior and inferior during early embryogenesis are discussed. The mechanisms of formation of development defects of large arteries and veins. The features of fetal and newborn blood circulation are given. The learning of the development of large vessels helps to understand the mechanisms of abnormal formation of their anatomical structure. The research of the embryonic blood circulation features, the formation of postembryonic blood circulation helps to determine the morphological basis for the formation of large vascular malformations and heart diseases.

Key words: vasculogenesis, arteriogenesis, venogenesis, aortic arches, intra-embryonic veins.

HEALTHCARE. 2022; 1: 16—28.

DEVELOPMENT OF HUMAN LARGE VESSELS AT 4-8 WEEKS OF EMBRYOGENESIS

T. M. Studenikina, N. A. Yuzefovich

Формирование сосудов

Сосудистая система в эмбриогенезе человека появляется очень рано, что обусловлено отсутствием желтка у эмбрионов млекопитающих, который они могли бы использовать как источник питательных веществ. Поэтому эмбрион нуждается в быстром установлении связи с материнским организмом [1—3].

Первые сосуды у зародыша человека появляются на 2—3-й неделе эмбриогенеза в мезенхиме внезародышевых органов — желточного мешка, аллантаиса, хориона (плодной части плаценты). Они возникают в форме мезенхимальных островков — ангиобластов [4,5]. В стенке желточного мешка наружные клетки такого островка уплощаются, образуя эндотелий, характерный для выстилки сосудов, а центрально расположенные клетки дают начало клеткам крови. Клетки крови образуются лишь в этом внезародышевом органе, здесь имеет место гемангиогенез — образование сосудов и клеток крови [1—3].

В теле зародыша кровеносные сосуды образуются из ангиобластов на 3-й неделе. Они имеют вид трубочек и щелевидных пространств, но в них не формируются клетки крови. В конце 3-й недели устанавливается сообщение между кровеносными сосудами внезародышевых органов и тела зародыша. Когда в начале 4-й недели сердечная трубка начинает сокращения, клетки крови перемещаются из сосудов желточного мешка в сосуды зародыша, а оттуда — в сосуды аллантаиса и хориона. Устанавливается кровоток в организме эмбриона, а через плацентарный барьер — связь с материнским организмом [4,5].

Новые кровеносные сосуды в мезенхиме эмбриона образуются первично — *de novo* из ангиобластов (васкулогенез), а также путем роста, ветвления, прорастания предсуществующих сосудов (ангиогенез) (подробнее об этом см. в статье «Эмбриогенез кровеносных капилляров», Здравоохранение, 2019, № 7). У эмбриона, как и у взрослого человека, главные

сосуды связаны с центрами повышенной метаболической активности [6—8]. В таких участках формируются сплетения, в которых постепенно выделяются крупные и мелкие сосуды. Это создает возможность появления с самого начала разнообразных путей, которые могут расширяться и образовать дефинитивные крупные сосуды. Если какой-нибудь сосуд развивается неадекватно потребностям органа, аномалия оказывается серьезной. Но в большинстве случаев вариации в снабжении или отведении крови имеют лишь небольшое клиническое значение [9].

На 4-й неделе эмбриогенеза система кровообращения у эмбриона человека примитивна (рис.1). Пупочная вена, которая несет артериальную кровь от плаценты, пройдя через печень, подходит к венозному концу сердечной петли. У места впадения пупочная вена объединяется с кардинальными и желточными венами, несущими кровь от вен организма зародыша и из желточного мешка соответственно. Пройдя через сердечную петлю, кровь из артериального ствола движется в дорсальные аорты, а оттуда — в органные, желточные и пупочные артерии, последние из которых несут венозную кровь к плаценте. Таков в кратком виде план кровообращения у ранних эмбрионов человека, который тождественен таковому у рыб. Этим объясняется и такая рекапитуляция, как появление полного комплекта дуг аорты [9, 10].

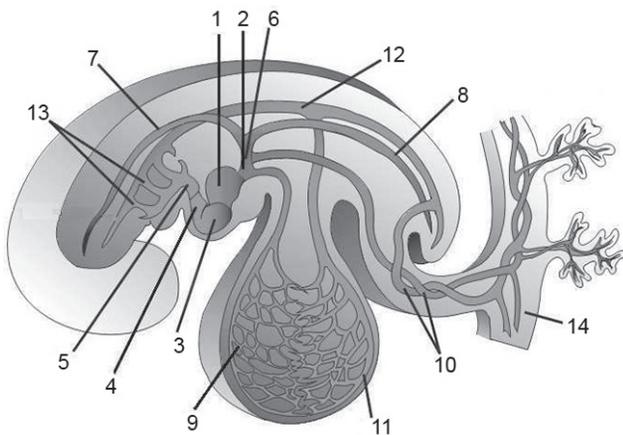


Рис. 1. Общий план кровообращения эмбриона. Сакиттальный срез, 4-я неделя эмбриогенеза: 1 — общее предсердие; 2 — венозный синус; 3 — общий желудочек; 4 — артериальный конус и ствол; 5 — аортальный мешок; 6 — общая кардинальная вена; 7 — передняя кардинальная вена; 8 — задняя кардинальная вена; 9 — желточная вена; 10 — пупочные артерия и вена; 11 — желточная артерия; 12 — дорсальная аорта; 13 — дуги аорты; 14 — сосуды хориона [11]

Формирование аорты и легочного ствола

К 4-й неделе эмбриогенеза в организме зародыша сформировано два крупных парных артериальных сосуда, лежащих в промежутке между кишкой и хордой — правая и левая дорсальные аорты. Несколько позднее обе спинные аорты в средней части зародыша сливаются в одну непарную (в будущем — нисходящую часть аорты). Задние концы дорсальных аорт соединяются с желточными артериями и продолжают в пупочные артерии (см. рис.1). После рождения проксимальные участки желточных артерий формируют чревную и верхнюю брыжеечную артерии, дистальные участки, расположенные в пуповине, редуцируются. Проксимальные участки пупочных артерий сохраняются как внутренние подвздошные артерии и верхние пузырные артерии, а дистальные — облитерируются и превращаются в медиальные пупочные связки.

Кровь из дистального отдела артериального ствола — артериального мешка — перемещается в дорсальные аорты посредством дуг аорты. Каждая дуга аорты проходит в соответствующей жаберной дуге (рис. 2). Но в связи с отсутствием жаберного дыхания дуги аорты лишь частично используются для образования крупных дефинитивных сосудов, а в основном — редуцируются или формируют сеть мелких сосудов, питающих прилежащие ткани. Парные дуги аорты отходят от правого и левого рога аортального мешка (по старой номенклатуре —

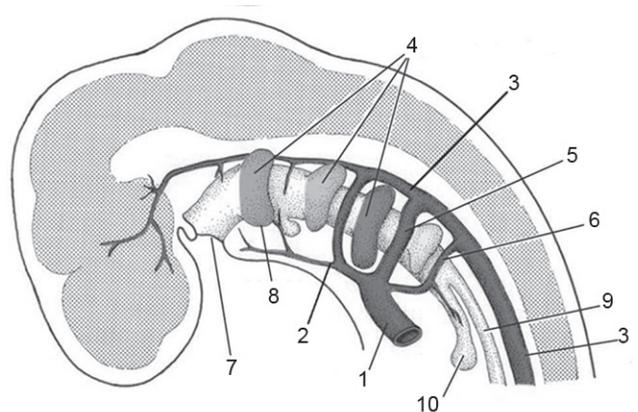


Рис. 2. Соотношение между глоточными карманами и дугами аорты. Сакиттальный срез краниальной части эмбриона, 4-я неделя эмбриогенеза: 1 — аортальный мешок; 2 — рог аортального мешка (вентральная аорта); 3 — дорсальная аорта; 4 — глоточные карманы; 5 — IV дуга аорты; 6 — VI дуга аорты; 7 — глоточная мембрана; 8 — зачаток щитовидной железы; 9 — пищевод; 10 — зачаток трахеи [11]

правая и левая вентральные или брюшные аорты). Таким образом всего образуется шесть пар дуг аорты (рис. 3). При этом у эмбрионов млекопитающих нельзя обнаружить все дуги аорты одновременно: I и II дуги дегенерируют прежде, чем образуются более задние. Из остатков названных дуг образуются верхнечелюстная и стременная артерии [10, 11].

На 6-й неделе эмбриогенеза после дегенерации I и II дуг аорты краниальные участки правого и левого рога аортального мешка трансформируются в наружные сонные артерии. Краниальные участки правой и левой дорсальных аорт становятся внутренними сонными артериями. III дуга, соединяющая в этом участке дорсальные и вентральные аорты, образует изогнутую проксимальную часть внутренней сонной артерии, а участок правого и левого рога, от которого отходила III дуга, сохраняется в виде общей сонной артерии (см. рис.3, Б).

IV дуга аорты на противоположных сторонах тела имеет различную судьбу. Справа она образует проксимальную часть подключичной артерии, а слева — значительно увеличивается в размерах и становится главным сосудом, соединяющим сердце с левой дорсальной аор-

той (в дефинитивном организме IV дуга — это промежуточная часть дуги аорты). Кровь из сердца начинает поступать налево, поэтому участок правой дорсальной аорты от основания IV дуги (место отхождения подключичной артерии) до места слияния дорсальных аорт редуцируется (см. рис.3, Б).

V левая и правая дуги аорты появляются на короткое время в виде рудиментарного сосуда или вообще могут отсутствовать. А вот VI дуги претерпевают значительную трансформацию. Сразу же после их появления от них начинают отходить ответвления к формирующимся легким. Проксимальные участки этих дуг становятся правой и левой легочными артериями, а судьба дистальных участков различна. Правый редуцируется вместе с правой дорсальной аортой, а дистальный участок VI левой дуги не теряет связи с левой дорсальной аортой и получает название боталлова (артериального) протока — *ductus arteriosus* [10—12].

В это же время синхронно с преобразованиями VI дуги аорты происходит разделение артериального ствола и конуса — формирование путей оттока от желудочков. Формирование аортолегочной перегородки делит аортальный

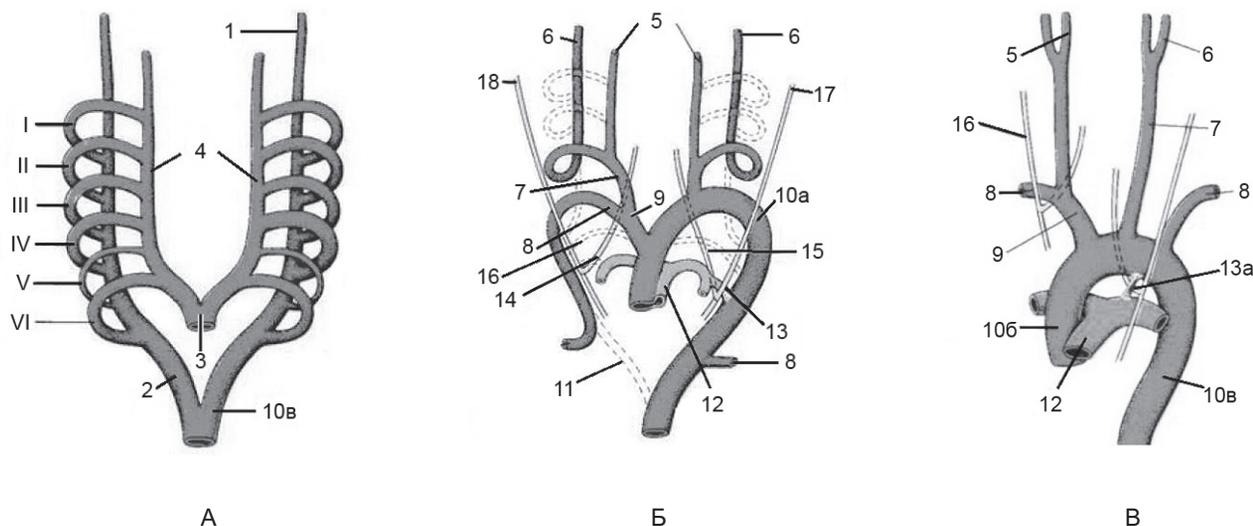


Рис. 3. Дуги аорты и их производные. Вид спереди: А — формирование дуг аорты между дорсальными аортами и рогами аортального мешка; Б — трансформация дуг аорты в процессе развития; В — расположение крупных артерий взрослого: 1 — левая и 2 — правая дорсальные аорты; 3 — аортальный мешок; 4 — левый и правый рога аортального мешка (вентральные аорты); 5 — наружные и 6 — внутренние левая и правая сонные артерии; 7 — общие левая и правая сонные артерии; 8 — правая и левая подключичные артерии; 9 — плечеголовной ствол; 10 — аорта (10а — дуга; 10б — восходящая часть; 10в — нисходящая часть); 11 — участок редуцирования правой дорсальной аорты; 12 — легочный ствол; 13 — боталлов проток (*ductus arteriosus*); 13а — облитерированный проток или *ligamentum arteriosum*); 14 — редуцированный правый дистальный участок VI дуги аорты; 15 — левый и 16 — правый возвратный нерв; 17 — левый и 18 — правый блуждающие нервы. Римскими цифрами обозначены дуги аорты. Пунктирами указаны сосуды, подвергающиеся облитерации [11]

мешок на аорту и легочный ствол. Правый рог аортального мешка трансформируется в проксимальном участке в плечеголовной ствол, в дистальном — в общую, а далее — во внутреннюю сонные артерии. Левый рог становится восходящей и проксимальной частями дуги аорты. Дистальная часть дуги и проксимальная часть нисходящей аорты формируются из участка левой дорсальной аорты между корнем VI дуги и местом объединения обеих дорсальных аорт [11,13].

Пороки развития крупных артерий

Развитие дериватов дуг аорты — очень сложный процесс, связанный с одновременным присутствием сосудов, подвергающихся обратному развитию, и формирующихся, быстро растущих сосудов. При нарушении тонких механизмов регуляции этих процессов возможно сохранение участков, обычно испытывающих регрессию либо исчезновение сосудов, которые должны сохраняться [11,14].

При анализе процесса развития крупных артерий необходимо обратить внимание на то, что в фетальном периоде развития в связи с ростом организма, в частности, с ростом головного мозга и удлинением шеи происходит смещение сердца глубже в грудную полость. Из-за этого удлиняются и смещаются многие сосуды: например, сонные артерии плечеголового ствола, при этом становится различным также и ход возвратных нервов на левой и правой сторонах [9, 10].

Наибольшее количество пороков развития крупных артерий связано с персистенцией дистального участка правой дорсальной аорты от основания IV дуги (места отхождения подключичной артерии) до места слияния дорсальных аорт (см. рис. 3, Б — 11, рис. 4, А, В, Д — 2), которое может сопровождаться аномальной редукцией правой или обеих IV дуг аорты [9,12,14].

Так, если при окончательном формировании производных IV пары дуг не происходит редукции указанного участка правой дорсальной аорты (см. рис. 3, Б — 11, рис. 4, А — 2), то формируется удвоение дуги аорты; при смещении сердца вниз образуется сосудистый круг. Сосудистое кольцо охватывает трахею и пищевод настолько плотно, что может приводить к нарушению глотания (см. рис. 4, А, Б).

Другим дефектом является аномальное отхождение правой подключичной артерии. Этот

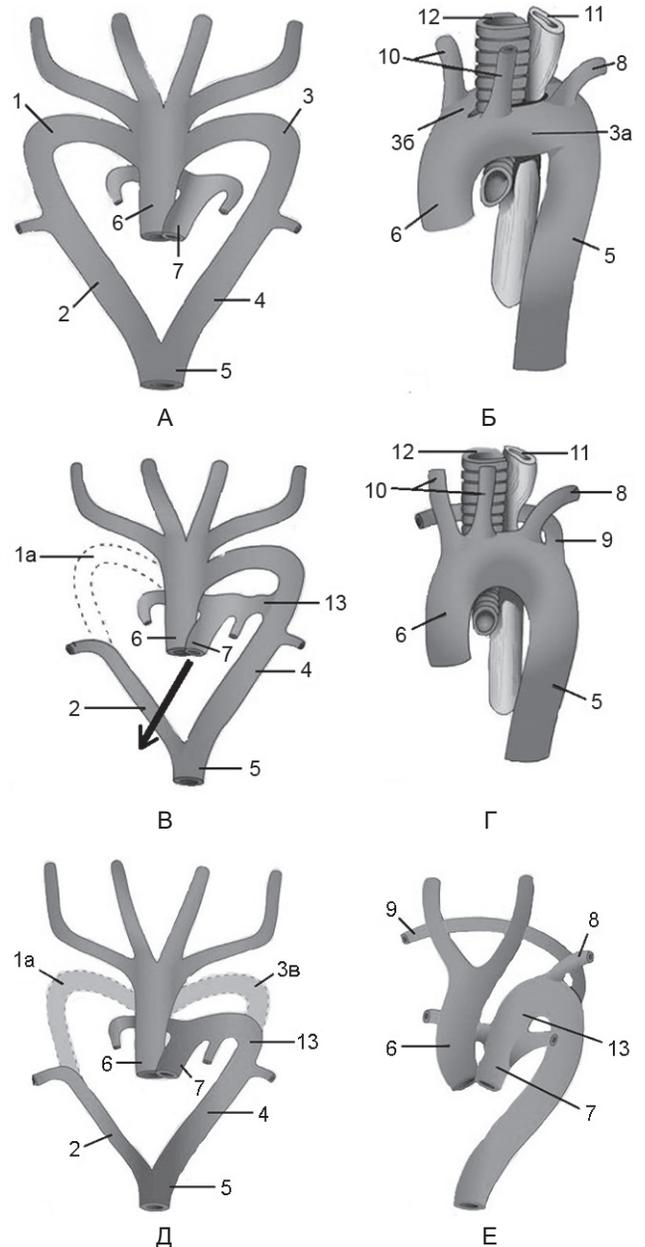


Рис. 4. Аномалии развития крупных артерий: А, В, Д — 8-я неделя эмбриогенеза; Б, Г, Е — новорожденный. А — персистенция дистального участка правой дуги аорты; Б — сосудистый круг дуги аорты; В — облитерация правой IV дуги аорты и персистенция дистального участка правой дорсальной аорты; Г — правая подключичная артерия пересекает срединную линию позади пищевода и трахеи; Д — облитерация левой и правой IV дуги аорты и персистенция дистального участка правой дорсальной аорты; Е — прерванная дуга аорты: 1 — правая IV дуга аорты (1а — аномальная облитерация); 2 — аномально персистирующий дистальный участок правой дорсальной аорты; 3 — дуга аорты (3а — левая; 3б — правая; 3в — аномальная облитерация); 4 — дистальный участок левой дорсальной аорты; 5 — нисходящая часть аорты; 6 — восходящая часть аорты; 7 — легочный ствол; 8 — левая и 9 — правая подключичные артерии; 10 — общие сонные артерии; 11 — пищевод; 12 — трахея; 13 — *ductus arteriosus* [11, 12]

дефект формируется в том случае, если не облитерируется вышеуказанный участок правой дорсальной аорты (см. рис. 4, В — 2) и при этом происходит аномальная редукция правой IV дуги (см. рис. 4, В — 1а). В норме при движении сердца вниз сосуды удлиняются, места их отхождения перемещаются все выше от сердца (см. рис. 4, В — стрелка). В случае данного дефекта сердце также смещается книзу, а места отхождения сосудов кверху и неправильно сформированная правая подключичная артерия отодвигаются от дуги аорты. Она развивается из персистирующего участка правой дорсальной аорты (см. рис. 4, В — 2), отходит слева, огибает среднюю линию позади пищевода, при этом также может оказывать давление на пищевод (см. рис. 4, Г).

Прерванная дуга аорты возникает при облитерации левой IV дуги. Этот порок часто сочетается с аномальной облитерацией также и правой IV дуги и персистированием дистального участка правой дорсальной аорты, что приводит к атипичному формированию правой подключичной артерии (см. рис. 4, Д, Е). В этом случае аорта кровоснабжает голову, остальная часть тела снабжается из легочного ствола посредством *ductus arteriosus*.

В том случае, если происходит дегенерация не правого участка дорсальной аорты, а левого, то дуга аорты образуется с правой стороны тела (рис. 5, А, Б).

Коарктация (сужение) аорты происходит у места отхождения левой подключичной артерии и может располагаться выше (рис. 5, В) или ниже боталлова протока (рис. 5, Д). Эта аномалия связана не с формированием дуг аорты, а с нарушением развития средней и внутренней оболочек. Если коарктация располагается выше боталлова протока, то он персистирует, если ниже — то артериальный проток облитерируется. В этом случае кровоток между восходящей и нисходящей частями устанавливается посредством межреберных и внутренних грудных артерий (рис. 5, Г) [10—12, 15].

Формирование верхней и нижней полых вен

Основными сосудами, собирающими кровь от тела эмбриона, являются кардинальные вены — передние, или прекардинальные, отводящие кровь от головной области эмбриона, и задние, или посткардинальные, отводящие

кровь от остальных частей тела (см. рис. 1). Они образуются путем васкулогенеза, как и дорсальные аорты, но чуть позже. В течение 4-й недели эмбриогенеза для них характерна билатеральная симметрия. Все четыре сосуда (два нижних — левый и правый, два верхних) вблизи от венозного отдела сердечной трубки сливаются в общие кардинальные вены (протоки Кювье) (рис. 6, А). К общим кардинальным венам с обеих сторон присоединяются парные желточные и пупочные вены. Кровь от этих сосудов попадает в венозный синус сердечной трубки [3, 4].

К началу 5-й недели печень увеличивается настолько, что и желточные, и пупочные вены включаются в этот орган и формируют там разветвленную систему мелких сосудов (рис. 7, А, Б).

Позднее в связи с запустеванием желточного мешка левая желточная вена редуцируется так же, как и дистальная часть правой желточной вены. Проксимальная часть последней у места впадения в венозный синус увеличивается и преобразуется в дальнейшем в конечную часть нижней полой вены (см. рис. 6, В). По мере развития органов брюшной полости внутрипеченочные части желточных вен используются как уже готовые пути оттока крови от сосудов ЖКТ [9, 12]. В итоге анастомозирующая вокруг двенадцатиперстной кишки сеть объединяется в один сосуд — воротную вену. Таким образом, правая желточная вена участвует в формировании портальной системы печени и образовании конечного участка нижней полой вены (см. рис. 6, рис. 7, В, Г).

По мере увеличения печени все больше крови течет через этот орган, поэтому те части пупочных вен, которые огибали печень, начинают запустевать и вся плацентарная артериальная кровь проходит через печень. Пупочные вены в составе пуповины срастаются друг с другом, в результате чего в канатике образуется одна вена. Вслед за этим на 7-й неделе правая пупочная вена и краниальная часть левой подвергаются редукции (см. рис. 6, В — пунктирные линии). Персистирующая каудальная часть левой пупочной вены — венозный проток (*ductus venosus*) становится главным сосудом, несущим артериальную кровь от плаценты через печень к сердцу [9, 11].

На 5—6-й неделе начинается перестройка системы задних кардинальных вен. Поскольку

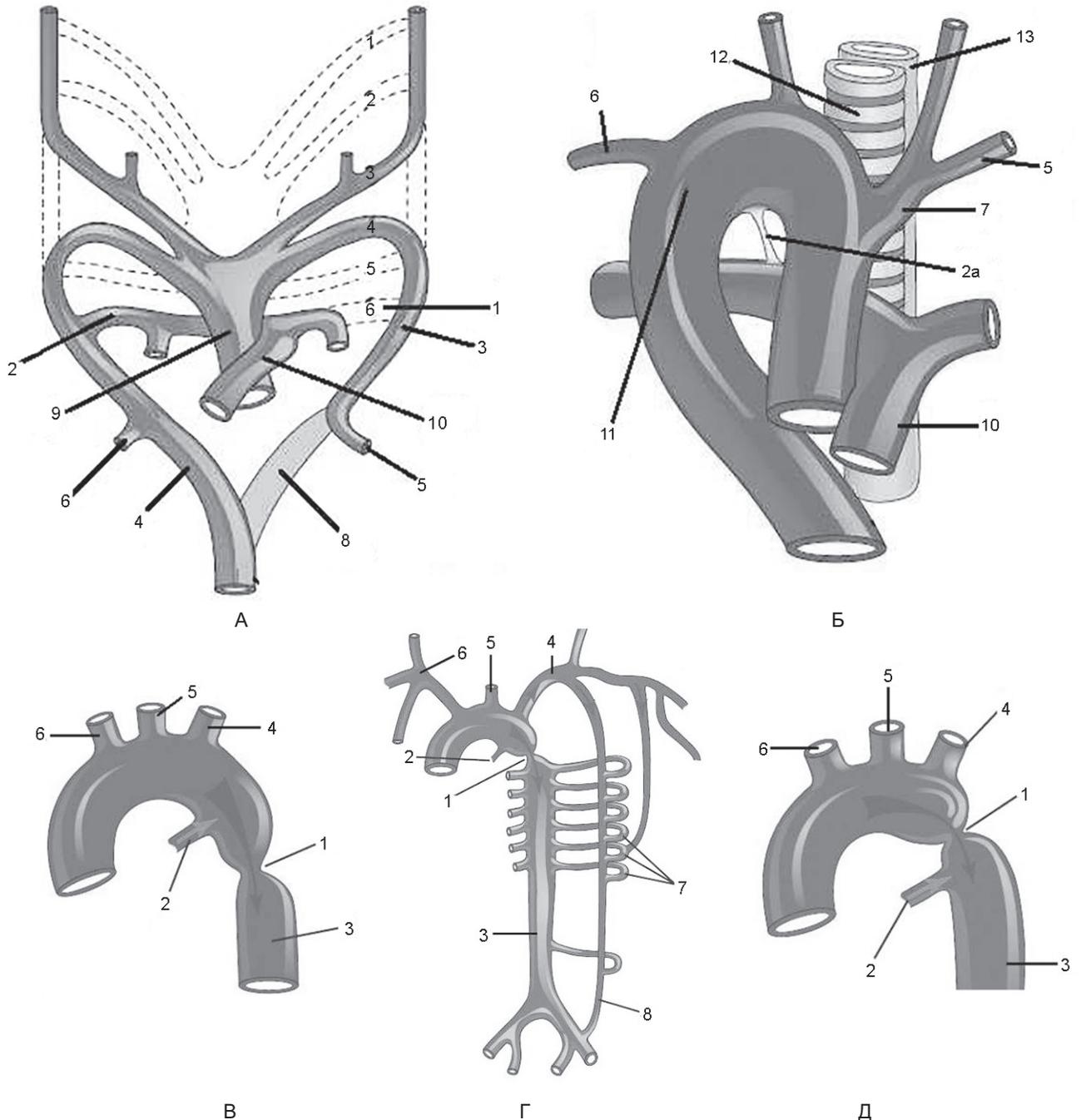


Рис. 5. Аномалии развития аорты. **Правая дуга аорты:** А — нарушение формирования сосудов, 6—7-я недели эмбриогенеза; Б — правая дуга аорты перед пищеводом: 1 — аномальная редукция VI левой дуги аорты; 2 — *ductus arteriosus* (2a — *ligamentum arteriosum*); 3 — левая дорсальная аорта; 4 — правая дорсальная аорта; 5 — левая и 6 — правая подключичные артерии; 7 — плечеголовный ствол; 8 — область аномальной инволюции левой дорсальной аорты; 9 — аорта; 10 — легочный ствол; 11 — правая дуга аорты. **Сужение аорты:** В — сужение ниже артериального протока; Г — схема коллатерального кровотока при сужении аорты ниже артериального протока; Д — сужение выше артериального протока: 1 — участок сужения аорты; 2 — *ductus arteriosus*; 3 — нисходящая часть аорты; 4 — левая подключичная артерия; 5 — левая общая сонная артерия; 6 — плечеголовной ствол; 7 — межреберные артерии; 8 — нижняя эпигастральная артерия [12]

они связаны главным образом с мезонефросом, то одновременно с обратным развитием первичной почки начинают регрессировать и задние кардинальные вены. Только самый краниальный участок правой задней кардинальной

вены и место слияния каудальных участков задних кардинальных вен участвуют в формировании дефинитивных сосудов: место слияния непарной и верхней полых вен и подвздошные вены соответственно (рис. 8).

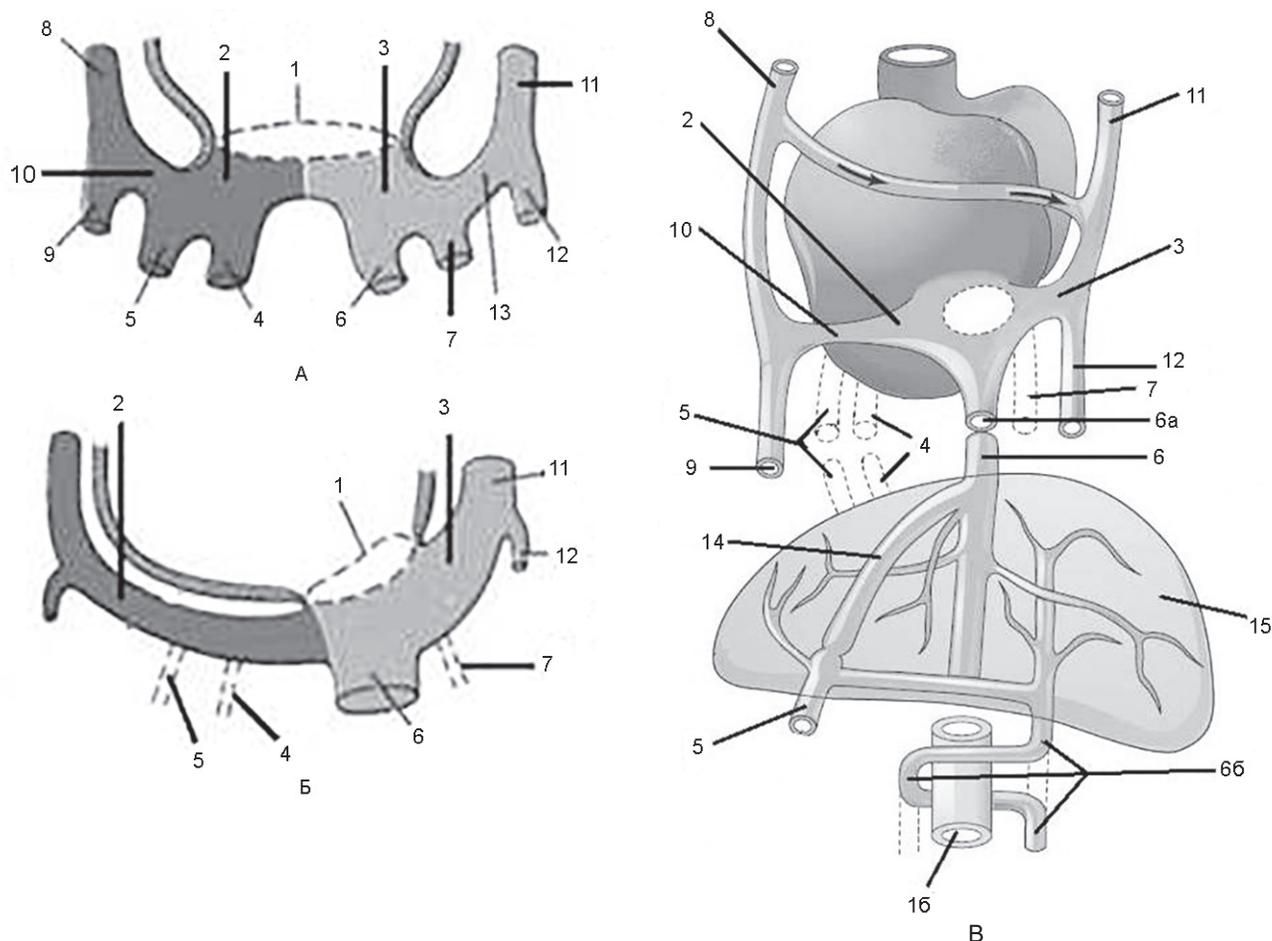


Рис. 6. Трансформация венозного синуса и развитие крупных вен. Вид сзади: А — 4-я неделя; Б — конец 5-й недели; В — 7-я неделя эмбриогенеза. 1 — синоатриальное отверстие; 2 — левый рог венозного синуса (коронарный синус); 3 — правый рог венозного синуса (верхняя полая вена); 4 — левая желточная вена; 5 — левая пупочная вена; 6 — правая желточная вена (6а — нижняя полая вена; 6б — портальная вена); 7 — правая пупочная вена; 8 — левая передняя и 9 — левая задняя кардинальные вены; 10 — левая общая кардинальная вена; 11 — правая передняя и 12 — правая задняя кардинальные вены; 13 — правая общая кардинальная вена; 14 — венозный проток (*ductus venosus*); 15 — печень; 16 — двенадцатиперстная кишка. Пунктирной линией обозначены вход в предсердие и облитерированные сосуды [11]

По мере регрессии задних кардинальных вен образуются другие парные сосуды, дренирующие кровь из нижней половины тела эмбриона: это субкардинальные и супракардинальные вены. Они проходят параллельно задним кардинальным венам и вентральнее их (см. рис. 8).

На 7-й неделе левая и правая субкардинальные вены объединяются и между ними формируется межсубкардинальный анастомоз или синус. Теперь вся кровь из нижней части тела проходит к сердцу только через этот синус [9,11].

В это же время отмечается активный рост печени, которая приближается к этому анастомозу. Постепенно устанавливается сообщение между межсубкардинальным синусом и печеночными венами, что формирует более короткий путь крови к сердцу. Вначале это сообще-

ние устанавливается за счет множества мелких сосудов, затем они сливаются в один крупный. Этот новый сосуд — печеночный и брыжеечный сегменты нижней полой вены. С его появлением кровь к сердцу начинает оттекать по нему, а правая субкардинальная вена выше синуса атрофируется [9,12].

Части супракардинальных вен краниальнее межсубкардинального синуса сохраняются в виде непарных вен, кровь из которых отводится в проксимальную часть правой задней кардинальной вены. Каудальнее анастомоза супракардинальные вены становятся главным путем, по которому кровь отводится от вен таза и ног. После появления анастомоза между левой и правой подвздошными венами, кровь все в большем объеме проходит по правой супракардинальной вене, которая увеличивается

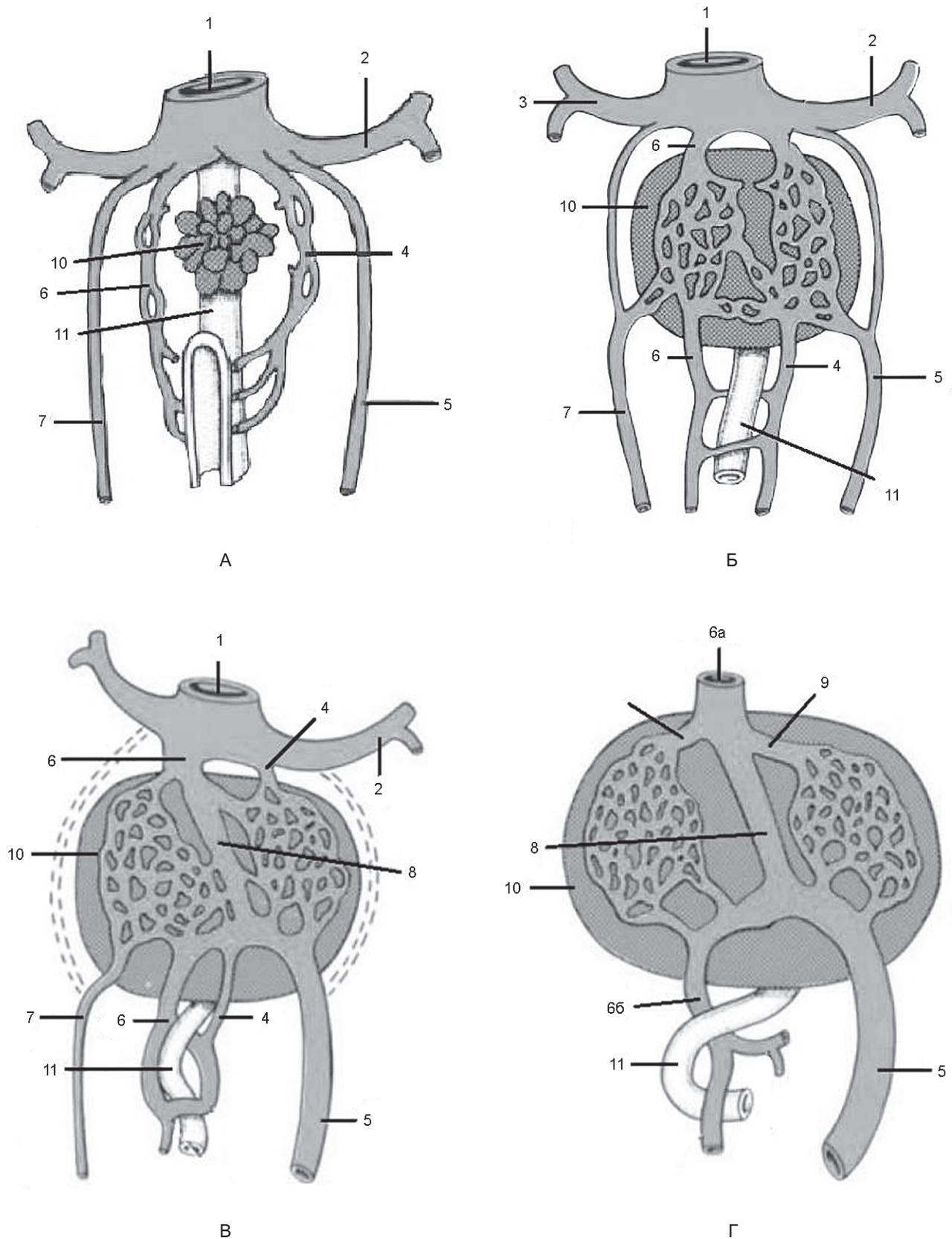


Рис. 7. Развитие крупных вен. Вид спереди: А — 4-я неделя; Б — 5-я неделя; В — 7-я неделя; Г — 10-я неделя. 1 — синоатриальное отверстие; 2 — левый рог венозного синуса (коронарный синус); 3 — правый рог венозного синуса (верхняя полая вена); 4 — левая желточная вена; 5 — левая пупочная вена; 6 — правая желточная вена (6а — нижняя полая вена; 6б — портальная вена); 7 — правая пупочная вена; 8 — венозный проток (*ductus venosus*); 9 — печеночные вены; 10 — печень; 11 — двенадцатиперстная кишка [11]

в размерах и составляет постренальный сегмент нижней полой вены. Остальные венозные сосуды атрофируются (см. рис.8).

Таким образом, нижняя полая вена проходит очень сложный процесс органогенеза, форми-

руется в результате серии изменений и слияний различных участков примордиальных вен. Нижняя полая вена образуется (сверху вниз) как сегменты правой желточной вены, правой субкардинальной вены, участка анастомоза

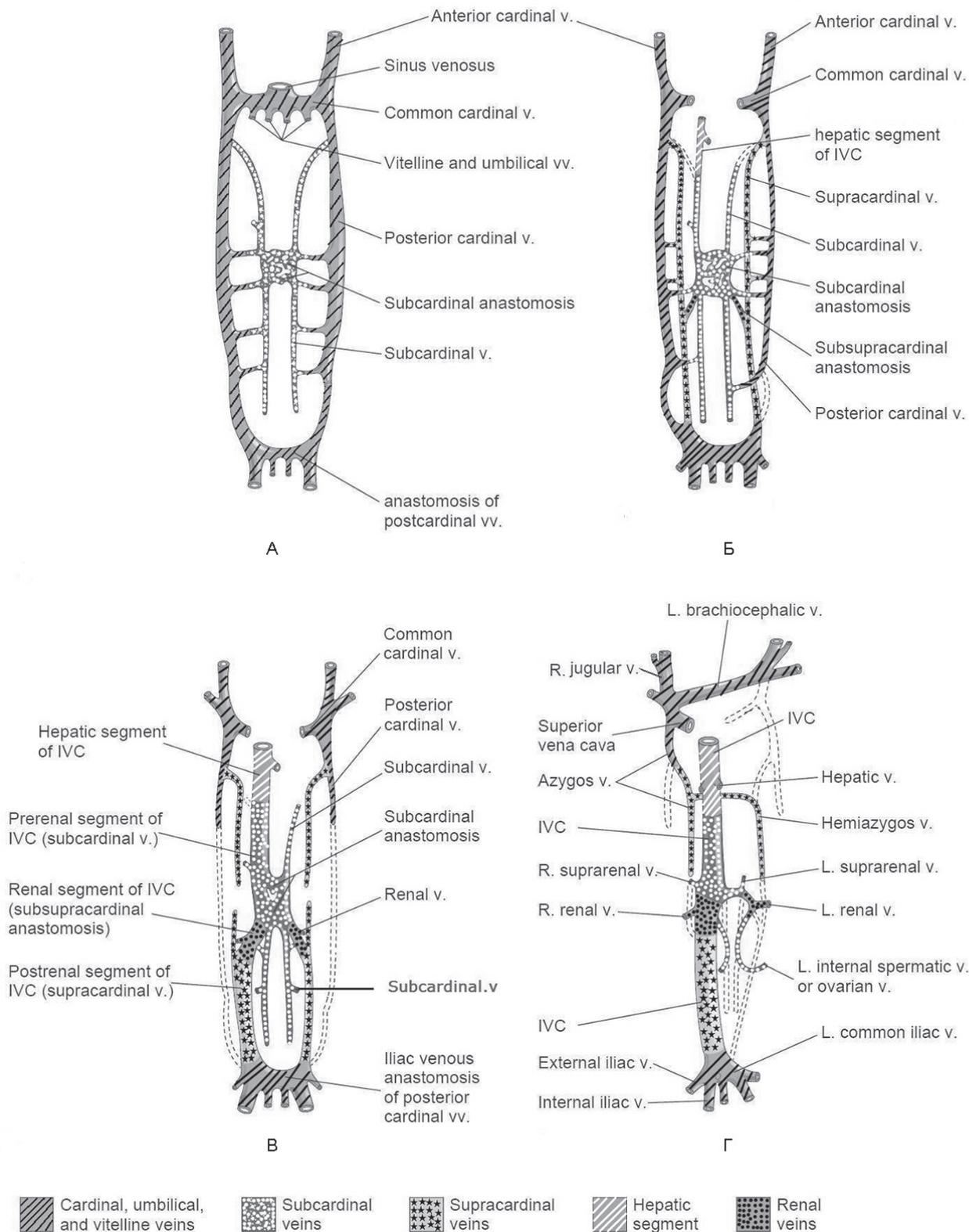


Рис. 8. Развитие нижней и верхней полых вен. Вид спереди: А — 6-я неделя; Б — 7-я неделя; В — 8-я неделя; Г — взрослый: v — vein (вена); IVC — inferior vena cava (нижняя полая вена); R. — right (правый); L. — left (левый) [12]

между суб- и супракардинальными венами, в конце — правой супракардинальной вены [9,11,12,15].

В течение 6—7-й недель в результате слияния мелких вен области вилочковой и щитовидной желез между передними кардинальными венами возникает новый сосуд, по которому кровь из левой кардинальной вены идет направо. Этот новый сосуд — левая брахиоцефальная вена (см. рис. 6, В, рис. 8, Г). При этом крауниальный участок левой передней кардинальной вены становится левой яремной веной. Нижний участок этой же вены (ее часть между местом отхождения левой брахиоцефальной вены и общей кардинальной вены) дегенерирует (см. рис. 8).

Верхняя полая вена формируется из общей и передней правых кардинальных вен [11,12].

Дефекты развития крупных вен

В связи со сложным процессом формирования и множественными трансформациями в ходе органогенеза крупных вен возможны самые разнообразные вариации их развития.

Может наблюдаться необычное расположение легочных вен, например, впадение одной из них в верхнюю полую вену, левый плечеголовный ствол или в непарную вену. Напомним, все главные сосуды развиваются постепенно из первичных сплетений мелких сосудов, что

создает возможность появления на ранних этапах эмбриогенеза разнообразных путей, которые могут расширяться и образовать дефинитивные крупные сосуды. В данном случае развивающиеся передняя кишка, трахея и закладки легких снабжаются кровью из общего сплетения. С увеличением некоторых из сосудов в этом первичном сплетении, образующем легочные вены, связи с кардинальными венами обычно исчезают. Значительное развитие одного из этих сосудов с их последующим сохранением и развитием лежат в основе появления аномальных связей легочных вен [11,12,15].

Наиболее частой аномалией нижней полую вену является ее прерывание из-за нарушения процесса слияния различных закладок. При этом кровь, которая дренируется от нижних конечностей, брюшной полости и таза, проходит через систему непарных вен. Так, возможно отсутствие нижней полую вены в ее печеночном сегменте, при этом печеночные вены открываются отдельно в правое предсердие (рис. 9, А).

Свободное сообщение суб-, супракардинальных и задних кардинальных вен на уровне почек в течение всего периода развития способствует возникновению вариаций в расположении сосудов этой области. У взрослого может сохраниться любая комбинация этих

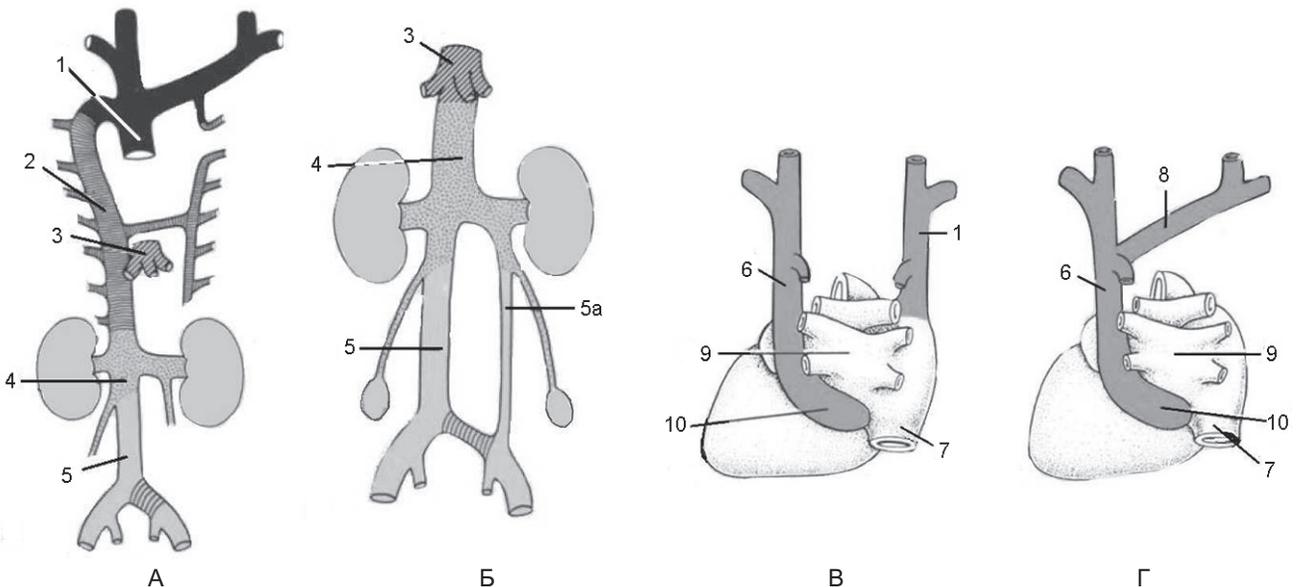
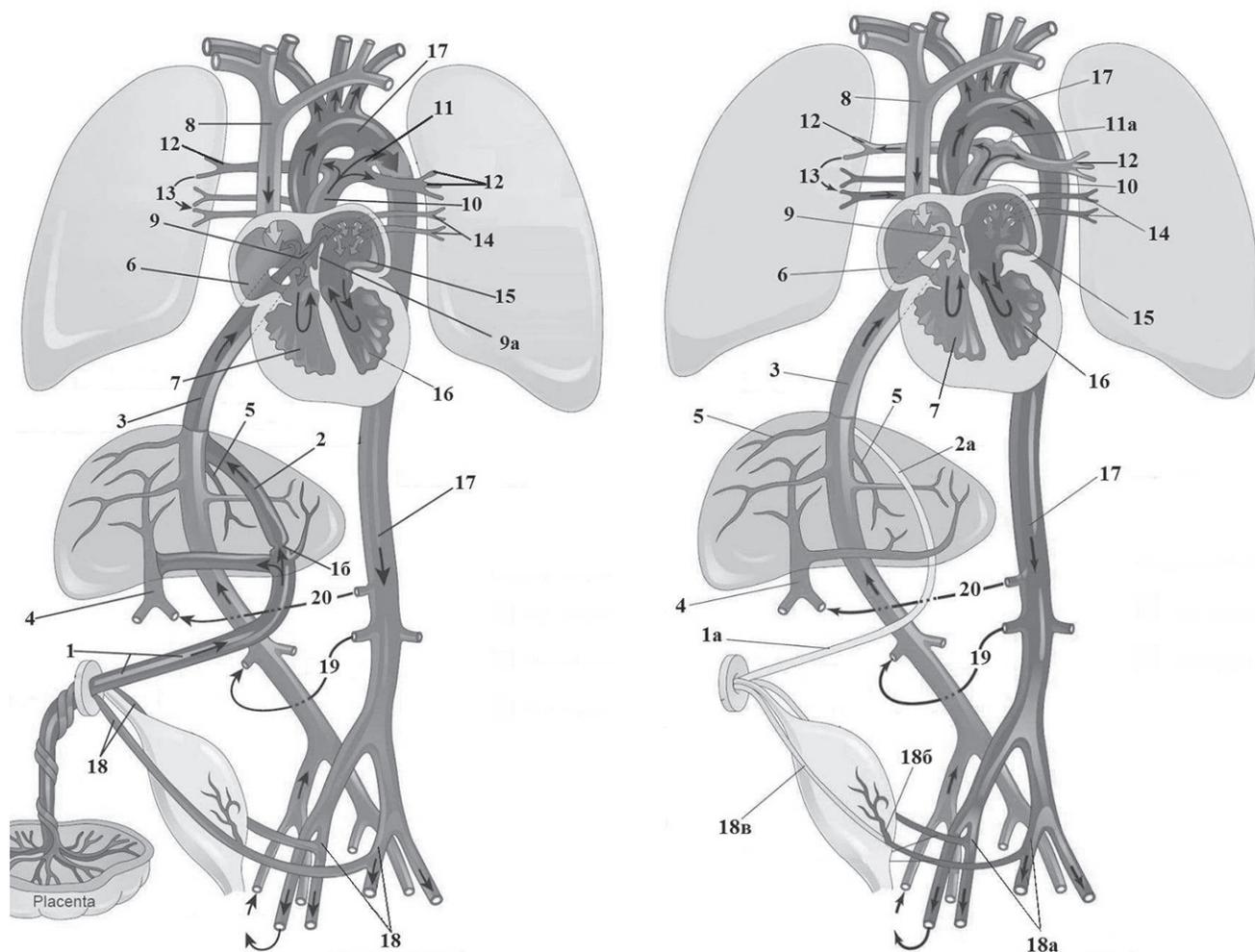


Рис. 9. Нарушение развития крупных вен: А, Б — вид спереди; В, Г — вид сзади. А — отсутствие нижней полую вены; Б — двойная нижняя полую вена; В — левая верхняя полую вена; Г — двойная верхняя полую вена: 1 — верхняя полую вена; 2 — непарная вена; 3 — печеночные вены; 4 — ренальный сегмент нижней полую вены; 5 — постренальный сегмент нижней полую вены (5а — персистирующий постренальный сегмент левой кардинальной вены); 6 — левая верхняя полую вена; 7 — нижняя полую вена; 8 — правая плечеголовная вена; 9 — легочные вены; 10 — коронарный синус [11]

трех групп эмбриональных вен. Так, при персистенции участков вен, которые в норме должны редуцироваться, возможно дублирование этих участков. Например, возможно персистенция левой супракардинальной вены и, как следствие, существование ниже почечных вен двух равноценных нижних полых вен или с преобладанием левой или правой в зависимости от диаметра супракардинальной вены (рис. 9, Б). Появление венозного кольца на уровне почек связано с сохранением анастомоза между супракардинальными венами [12,15].

Персистенция левой передней кардинальной вены приводит к формированию двойной верхней полых вен (рис. 9, Г). Этот дефект возникает в том случае, если левая брахицефальная вена значительно меньше нормы или совсем не образуется. Поэтому переход крови из левой передней кардинальной вены в правую слабо выражен или отсутствует. Она становится аномальной левой верхней полых вен и открывается в правое предсердие через коронарный синус [11,15].

Если левая передняя и общая кардинальные вены персистируют, а правые аналогичные



А

Б

Рис. 10. Кровообращение у плода (А) и новорожденного (Б): 1 — пупочная вена (1а — круглая связка, 1б — сфинктер на границе пупочной вены и венозного протока); 2 — венозный проток (2а — венозная связка); 3 — нижняя полая вена; 4 — воротная вена; 5 — печеночные вены; 6 — правое предсердие; 7 — правый желудочек; 8 — верхняя полая вена; 9 — овальное окно (9а — клапан овального окна); 10 — легочной ствол; 11 — артериальный проток (11а — артериальная связка); 12 — легочные артерии; 13 — легкие; 14 — легочные вены; 15 — левое предсердие; 16 — левый желудочек; 17 — аорта; 18 — пупочные артерии (18а — внутренние подвздошные артерии; 18б — верхние мочепузырные артерии; 18в — медиальные пупочные связки); 19 — почки; 20 — кишка [12]

сосуды дегенерируют, то образуется одна, но левая верхняя полая вена (рис. 9, В). В результате кровь от правой части переносится брахиоцефальной веной в левую верхнюю полую вену, которая открывается в коронарный синус.

Кровообращение плода и новорожденного

Общий план кровообращения плода представлен на рис. 10. Кровь, насыщенная кислородом и питательными веществами, поступает из плаценты по пупочной вене, проходит по венозному протоку через печень, затем — по нижней полой вене в правое предсердие. Отверстие входа в сердце нижней полой вены направлено по отношению к овальному отверстию таким образом, что большая часть поступающей из нижней полой вены крови проходит непосредственно в левое предсердие [10, 11, 16].

Содержание кислорода в крови, поступающей в сердце, может варьировать: там, где пупочная вена переходит в венозный проток, существует своего рода сфинктер, который регулирует поступление насыщенной кислородом крови в сердце. Когда он закрыт, в правое предсердие из воротных и системных сосудов поступает бедная кислородом кровь, когда открыт — в нижнюю полую вену устремляется кровь с высоким содержанием кислорода. Тем не менее в большом круге кровообращения содержание кислорода всегда сохраняется на уровне, соответствующем степени метаболизма эмбриона [9, 11].

Поступившая в правое предсердие кровь направляется в левое предсердие и правый желудочек. Объем крови, проходящий через овальное окно, по мере роста легких и увеличения их кровоснабжения, снижается и правый желудочек получает больше крови, то есть ток крови через овальное окно поддерживает баланс проходящей крови через левую и правую половины сердца. Пропорциональное поступление крови предполагает и ее пропорциональное выталкивание. Из правого желудочка кровь направляется в легочный ствол. В течение эмбрионального периода развития, пока легкие еще слишком малы и неспособны принять весь объем крови из правого желудочка, излишек крови по артериальному протоку (*ductus arteriosus*) направляется из легочного ствола в аорту. По мере увеличения объема легких количество крови, которое проходит через боталлов проток, относительно уменьшается. Этот сосуд служит в качестве механизма, уравниваю-

щего нагрузку на правую и левую половину сердца в течение пренатального периода развития. Незадолго до рождения отмечается разрастание внутренней оболочки артериального протока, которое после рождения приведет к его облитерации [9, 14].

В левое предсердие приходит кровь из правого желудочка, нижней полой вены и из легочных вен. Она поступает в левый желудочек и аорту. Максимально оксигенированная кровь из аорты поступает только в сосуды головы и шеи, поскольку затем она смешивается с кровью артериального протока (см. рис. 10). Эта кровь (со средним уровнем кислорода) распределяется по органам артериям. От подвздошных артерий ответвляются пупочные артерии, которые несут кровь в плаценту, где она освобождается от продуктов обмена, насыщается кислородом и питательными веществами.

В момент перевязки пупочных сосудов при рождении прекращается ток крови по пупочной вене и в правое предсердие попадает значительно меньше крови, что приводит к падению давления в его камере. Первый вдох вызывает расширение легких, в их сосуды устремляется вся кровь из легочного ствола, что приводит к запустеванию боталлова протока. Возвращаясь из легких, кровь вливается в левое предсердие, давление в котором возрастает. Изменение давления в правом и левом предсердиях приводит к захлопыванию клапана овального окна. Гладкие миоциты стенки боталлова протока сокращаются после рождения, что способствует дальнейшему разрастанию интимы, полной облитерации протока и формированию артериальной связки примерно через 6—8 нед после рождения [9, 11, 12].

Если просвет артериального протока после начального функционального закрытия в соответствующие сроки не облитерируется, то в первые недели жизни из-за равенства давлений в аорте и легочном стволе через него проходит незначительное количество крови. В дальнейшем давление в аорте становится значительно выше и кровь начинает проходить через незакрытый боталлов проток из аорты в легочный ствол, что приводит к нарушению равновесия в нагрузке на сердце и требует перевязки артериального протока.

После рождения начинается постепенная инволюция пупочных сосудов. Пупочная вена превращается в фиброзный тяж и представлена

круглой связкой, идущей от пупочного кольца к печени, а венозный проток трансформируется в венозную связку, лежащую в самой печени. Проксимальные участки пупочных артерий, как было указано в начале статьи, сохраняются как внутренние подвздошные артерии и верхние пузурные артерии, а дистальные — облитерируются и превращаются в медиальные пупочные связки [9,11,16].

Таким образом, изменения циркуляции, происходящие после рождения, не являются скачкообразными. Функционирующие в эмбриогенезе овальное окно и артериальный проток обеспечивают перераспределение потоков крови, компенсируя разность объемов притекающей крови и ее давления. В постнатальном периоде эти структуры способствуют перестройке кровотока с минимальными функциональными затруднениями.

Контактная информация:

Студеникина Татьяна Михайловна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17272-64-65.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. М. С.
Сбор и обработка материала: Т. М. С.
Написание текста: Т. М. С., Н. А. Ю.
Редактирование: Т. М. С., Н. А. Ю.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилберт С. Биология развития. Москва: Мир; 1993; 1: 201—9.
2. Валькович Э. И. Общая и медицинская эмбриология. СПб.: Фолиант; 2003. 320 с.
3. Goldie L. C., Nix M. K., Hirschi K. K. Embryonic vasculogenesis and hematopoietic specification. *Organogenesis*. 2008; 4(4): 257—63.
4. Волкова О. В., Пекарский М. И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. Москва: Медицина; 1976. 415 с.
5. Charbord P., Taviani M., Coulombel L. et al. Early ontogeny of the human hematopoietic system. *CR Seances Soc. Biol. Fil.* 1995; 189(4): 601—9.
6. Poveschenko A. F., Kononkov V. I. Mechanisms and factors of angiogenesis. *Advances in physiological sciences*. 2010; 41(2): 68—89.
7. Reva I. V., Garmash I. V., Sadovaia Ja. O. et al. Characteristic of the development of human embryonic vessels. *International journal of applied and fundamental research*. 2018; 3: 189—98. DOI: 10.17513/mjpf.12173.
8. Senger D. R., Davis G. E. Angiogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011; 3: a005090.
9. Пэттен Б. М. Эмбриология человека. Москва: Медгиз; 1959. 768 с.
10. Кнорре А. Г. Краткий очерк эмбриологии человека. Ленинград: Медицина; 1967. 268 с.
11. Sadler T. W. *Lagman's medical embryology* 13th ed. Wolters Kluwer. 2015. 407 p.
12. Moor K. L. *The developing human*. W. B. Saunders Company. 10th ed. 2016. 462 p.
13. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat. Med.* 2000; 6: 389—95.
14. Ribatti D., Vacca A., Nico B. et al. Angiogenesis: basic and clinical aspects. *Ital. J. Anat. Embryol.* 2003; 108(1): 1—24.
15. Колесникова Л. Л., Шевлюк Н. Н., Ерофеева Л. М. *Terminologia Embriologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 417 с.
16. Han Z. C., Liu Y. Angiogenesis: state of the art. *Int. J. Hematol.* 1999;70(2): 68—82.

REFERENCES

1. Gilbert S. *Developmental biology*. Moscow: Mir; 1993; 1: 201—9. (in Russian)
2. Valkovich E. I. *General and medicine embryology*. SPb.: Foliant; 2003. 320 s. (in Russian)
3. Goldie L. C., Nix M. K., Hirschi K. K. Embryonic vasculogenesis and hematopoietic specification. *Organogenesis*. 2008; 4(4): 257—63.
4. Volkova O. V., Pekarskiy M. I. *Embryogenesis and aging histology of human viscera*. Moscow: Meditsina; 1976. 415 s. (in Russian)
5. Charbord P., Taviani M., Coulombel L. et al. Early ontogeny of the human hematopoietic system. *CR Seances Soc. Biol. Fil.* 1995; 189(4): 601—9.
6. Poveschenko A. F., Kononkov V. I. Mechanisms and factors of angiogenesis. *Advances in physiological sciences*. 2010; 41(2): 68—89.
7. Reva I. V., Garmash I. V., Sadovaia Ja. O. et al. Characteristic of the development of human embryonic vessels. *International journal of applied and fundamental research*. 2018; 3: 189—98. DOI: 10.17513/mjpf.12173.
8. Senger D. R., Davis G. E. Angiogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011; 3: a005090.
9. Petten B. M. *Human embryology*. Moscow: Medgiz; 1959. 768 s. (in Russian)
10. Knorre A. G. A brief description of human embryology. Leningrad: Meditsina; 1967. 268 s. (in Russian)
11. Sadler T. W. *Lagman's medical embryology* 13th ed. Wolters Kluwer. 2015. 407 p.
12. Moor K. L. *The developing human*. W. B. Saunders Company. 10th ed. 2016. 462 p.
13. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat. Med.* 2000; 6: 389—95.
14. Ribatti D., Vacca A., Nico B. et al. Angiogenesis: basic and clinical aspects. *Ital. J. Anat. Embryol.* 2003; 108(1): 1—24.
15. Kolesnicova L. L., Shevluk N. N., Erofeeva L. M. *Terminologia Embriologica. International terms on human embryology with an official list of russian equivalents*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 417 s. (in Russian)
16. Han Z. C., Liu Y. Angiogenesis: state of the art. *Int. J. Hematol.* 1999;70(2): 68—82.

Поступила 17.03.2021.

Принята к печати 27.04.2021.



¹О. Д. ЛАЗОВЦЕВА, ²Т. В. МОХОРТ

ОЦЕНКА ВЕДЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА КОМБИНИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА

¹Минский городской клинический эндокринологический центр, Минск, Беларусь,

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) занимает лидирующую позицию среди основных причин гиперандрогении и, как следствие, аменореи, нарушения менструального цикла у женщин фертильного возраста. Сохраняется тенденция к использованию различных подходов в лечении и наблюдении данного состояния, что может приводить к реализации потенциально неблагоприятных прогнозов. Согласно данным опроса 357 членов Европейского общества эндокринологов, несмотря на современные международные рекомендации по использованию комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в качестве препаратов первого выбора для коррекции нарушений менструального цикла и лечения гирсутизма, чаще отдавали предпочтение метформину.

КОК в виде монофазных, мультифазных, а также монокомпонентных препаратов позволяют обеспечить индивидуализированный подход в лечении женщин с СПКЯ с учетом уже имеющейся сопутствующей патологии как возможных рисков самого синдрома, так и эффектов от применения данных препаратов. На сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих преимущество одного КОК перед другим. Все женщины с СПКЯ должны быть мотивированы на модификацию образа жизни и своевременное наблюдение.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, диагностика, лечение, комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) occupies a leading position among all the main causes of hyperandrogenism and, as a consequence, amenorrhea, menstrual cycle disorders in women of fertile age. There is a tendency to use different approaches in the treatment and monitoring of this condition, which can lead to the realization of potentially poor prognoses. According to a survey of 357 members of the European Society of Endocrinologists, despite modern international recommendations on the use of combined oral contraceptives (COCs) as the first-choice drugs for the correction of menstrual disorders and the treatment of hirsutism, metformin was preferred more often.

COCs in the form of monophasic, multiphase drugs, as well as monocomponent drugs, allow for an individualized approach in the treatment of women with PCOS, taking into account the already existing concomitant pathology, possible risks of both the syndrome itself and the effects of the use of these drugs. To this date, there is no convincing data confirming the advantage of one COC drug over another. All women with PCOS should be motivated to modify their lifestyle and timely follow-up.

Key words: polycystic ovary syndrome, diagnosis, treatment, combined oral contraceptives, progestogens.

HEALTHCARE. 2022; 1: 29—40.

ASSESSMENT OF THE MANAGEMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND FEATURES OF THE CHOICE OF A COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE

O. D. Lazovtseva, T. V. Mokhort

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространенное клиническое состояние, характеризующееся гиперандрогенией. По мнению множества экспертов, причиной аменореи более чем в 30% случаев является ановуляция на фоне гиперандрогении, что составляет до 75% от всех вариантов ановуляции [1]. Среди многих причин нарушений менструального цикла лидирует СПКЯ, что определяет актуальность изучения различных аспектов этой патологии. На сегодняшний день у специалистов сохраняется множество различий в диагностике и лечении данного синдро-

ма. Часть специалистов используют в диагностике заболевания критерии, утвержденные Национальным институтом здоровья по детству и развитию человека США (NIH-NICHD), другая — критерии, пересмотренные в 2003 г. на Роттердамском конгрессе (European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine Rotterdam consensus) или критерии Общества гиперандрогении и СПКЯ (табл. 1).

Вариабельность клинических проявлений СПКЯ позволила выделить несколько характерных фенотипов:

Критерии диагностики СПКЯ, используемые в клинической практике

Критерии National Institutes of Health Criteria (NIH), 1992 г. [2]	Роттердамские критерии, 2003 г. [3]	Ассоциация по изучению избытка андрогенов и общества СПКЯ (AES & PCOS Society), 2006 г. [4]
Наличие клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении и (олиго)аменореи с ановуляцией при исключении других причин гиперандрогении	Наличие 2 из 3 признаков (при исключении других причин): <ul style="list-style-type: none"> • олигоановуляция; • клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении; • поликистозная морфология яичников (12 или более фолликулов диаметром от 2 до 9 мм или увеличение объема яичников >10 см³) 	Основное проявление — гиперандрогенизм: гирсутизм и/или гиперандрогенемия в сочетании с дисфункцией яичников (олигоановуляция) и/или наличие поликистозной морфологии яичников

А — гиперандрогения, овуляторная дисфункция, поликистозные яичники (полный фенотип);
 В — гиперандрогения, овуляторная дисфункция;
 С — гиперандрогения, поликистозные яичники;
 D — овуляторная дисфункция, поликистозные яичники [3, 4].

Эти факты побудили Европейское общество эндокринологов (ESE) провести опрос среди специалистов, занимающихся вопросом диагностики и лечения женщин с СПКЯ, целью которого было определение общих подходов и критериев в диагностике заболевания [5]. В ходе опроса отмечено, что основным критерием СПКЯ для эндокринологов является гиперандрогения, клинически проявляющаяся гирсутизмом и повышенным уровнем тестостерона в крови, а для гинекологов — нарушение менструального цикла, хроническая ановуляция в сочетании с морфологией поликистозных яичников (ПКЯ), определяемой при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [5].

При СПКЯ, который проявляется дисфункцией яичников, часто имеют место инсулинорезистентность и гиперинсулинемия различной степени выраженности, избыточный вес или ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) 2-го типа. Эти нарушения чаще выявляются у женщин с классическим гиперандрогенно-ановуляторным фенотипом, играют важную роль в патогенезе избытка андрогенов и определяют потенциально различные подходы к диагностике и лечению СПКЯ, что ведет к неблагоприятным последствиям.

После анализа данных опроса 357 членов ESE были получены следующие результаты:

— распространенность СПКЯ в европейских странах варьирует в широком диапазоне (для большинства респондентов менее 10% и более 20% для приблизительно 5% респондентов);

— 98,9% респондентов уточняли у пациентов семейный анамнез по СПКЯ, СД, сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ);

— возраст пациенток, включенных в опрос, на момент первого посещения составил: 20 лет — 18,5%, 20—30 лет — 76%, старше 30 лет — 5,5%;

— 8,3% пациенток первично обращались к дерматологу, 6,6% — к эндокринологу, 32,3% — к гинекологу, 33,1% — к врачу общей практики, 19,7% — к эндокринологу;

— 42,1% респондентов-эндокринологов использовали мультидисциплинарный подход в ведении пациенток с потенциальным включением в команду гинекологов, дерматологов, диетологов, психологов, кардиологов.

Наиболее распространенным и полезным критерием названы нарушения менструального цикла, также отмечены гирсутизм и биохимическая гиперандрогения. УЗИ органов малого таза учитывались только в 60% случаев (в основном в сотрудничестве с гинекологами). Хотя консенсусные рекомендации не включали определение антимюллерова гормона (АМГ) для диагностики СПКЯ, 17% респондентов использовали этот показатель, несмотря на отсутствие стандартизации методов его определения и референтных интервалов. Из опроса следует, что критерии NIH используются чаще, чем Роттердамские или Общества по гиперандрогении и СПКЯ, при этом женщины-врачи предпочитали Роттердамские критерии (60%), мужчины — критерии NIH (68,3%).

В результате опроса было получено более 20 вариантов комбинаций биохимических показателей, используемых для дифференциальной диагностики гиперандрогении (рис. 1).

По мнению респондентов, более выраженные проявления СПКЯ характеризуются повышением уровня и тестостерона, и андростендиона,

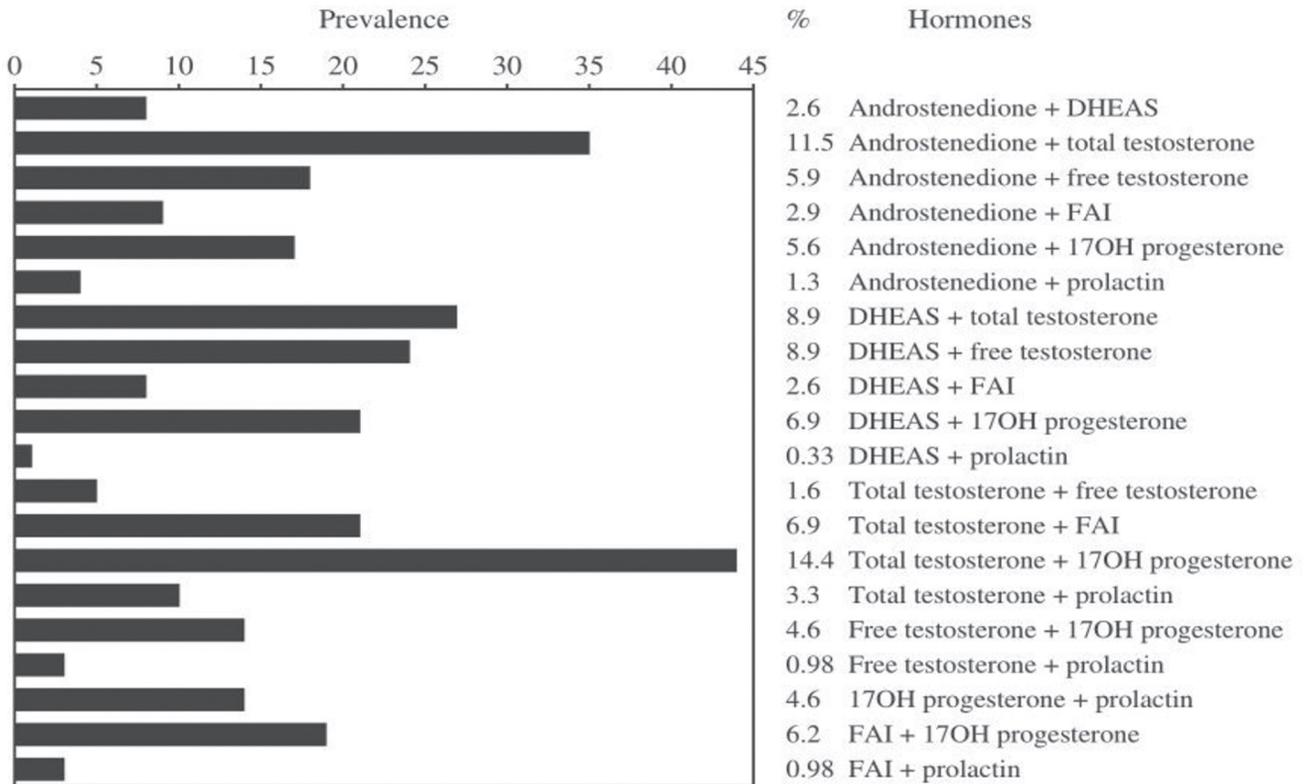


Рис. 1. Варианты комбинаций биохимических показателей для дифференциальной диагностики гиперандрогении [5]

а сывороточный андростендион служит более чувствительным индикатором избытка андрогенов, связанных с СПКЯ, чем общий тестостерон. В настоящее время доказано, что оптимальными методами исследований уровня андрогенов являются жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, доступность которых в клинической практике ограничена.

Основные долгосрочные риски ожидаемо включали ожирение и СД 2-го типа (64%), бесплодие (20%), ССЗ (12%), рак эндометрия (1%), психосоциальные проблемы (3%) (рис. 2) [5].

Доминирующим препаратом выбора при лечении СПКЯ оказался метформин (33%), доля рекомендаций по модификации образа жизни (МОЖ) составила 25%, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) использовали в 22% случаев, антиандрогенные препараты — в 13%, косметические процедуры — в 8% случаев. Приведенные результаты оказались неожиданными, так как при потенциале улучшения овуляторности и регулярности менструального цикла при использовании метформина нет доказательств его влияния на проявления гиперандрогении. При необходимости лечения проблем, связанных с фертильностью, назначение метформина и МОЖ также были преимуще-

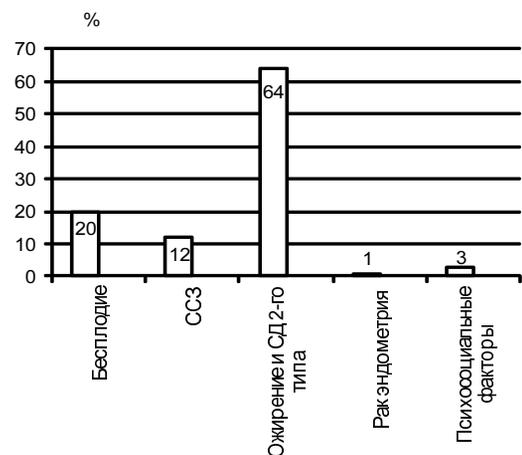


Рис. 2. Долгосрочные риски СПКЯ по мнению респондентов (%) [5]

ственно используемыми методами. Для индукции овуляции использовали кломифена цитрат самостоятельно и в сочетании с метформином — в 9 и 23% случаев соответственно, в 6% использовали другие методы индукции овуляции [5]. Эндокринологическое общество по диагностике и лечению СПКЯ и международная сеть по СПКЯ в качестве первой линии лечения рекомендуют применять КОК для коррекции нарушений менструального цикла и лечения гирсутизма, метформин же рекомендуется

для использования в качестве второй линии терапии [6, 7]. В опросник не были включены вопросы по использованию летрозола, который определен в качестве оптимального препарата для стимуляции овуляции в современных рекомендациях [6].

Основой современного подхода к лечению СПКЯ является использование КОК. В то же время многообразие КОК определяет потребность в анализе особенностей представителей этого класса лекарственных средств.

При СПКЯ использование КОК обеспечивает следующее:

- непосредственную ингибицию секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и подавление пика лютеотропного гормона (ЛГ), который необходим для овуляции (прогестинный компонент КОК);

- снижение овариальной продукции андрогенов за счет подавления секреции ЛГ;

- отсутствие пика ЛГ вызывает снижение чувствительности яичников к ФСГ, что приводит к снижению выработки эстрадиола;

- эстрадиол в комбинации с прогестином потенцирует его действие, подавляя импульсную секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что ингибирует развитие доминантного фолликула и улучшает контроль менструального цикла, поскольку предотвращает прорывное кровотечение, поддерживая пролиферацию эндометрия;

- увеличение продукции печени глобулина, связывающего половые стероиды (эффект эстрадиола);

- подавление секреции андрогенов надпочечниками;

- блокаду связывания андрогенов с рецепторами [8, 9].

Прогестины также предотвращают проникновение и имплантацию сперматозоидов, увеличивая вязкость цервикальной слизи, уменьшая подвижность труб и истончая слизистую оболочку эндометрия.

Большинство режимов КОК имеют 28-дневный цикл: 21 день — активные компоненты препарата, 7 дней — интервал без таблеток или плацебо. Однако продолжительность приема плацебо была сокращена до 2 или 4 дней для некоторых КОК, содержащих очень низкие дозы стероидов, из-за опасений недостаточного контрацептивного эффекта и/или возникновения прорывного кровотечения. В настоящее время появились мультифазные КОК, которые

содержат более 2 (активные + плацебо) видов таблеток, что позволяет в зависимости от дней цикла изменять содержание в них гормонов [10]. Подобное усложнение позволяет сделать течение менструального цикла более физиологичным, а также снизить общую дозу принимаемых активных веществ. В то же время появление мультифазных КОК лимитирует проведение сравнительных исследований, диктуя необходимость увеличения групп сравнения.

Перечисленные эффекты КОК, содержащих низкие дозы эстрогенов и различные типы прогестагенов, способствуют восстановлению менструального цикла, уменьшению проявлений гиперандрогении, уменьшению объема яичников и обеспечивают дополнительное снижение риска рака эндометрия. Однако потенциальный кардиометаболический риск, связанный с приемом данных препаратов и наличием СПКЯ, вызывает озабоченность.

Первые КОК, появившиеся в 1960 г., содержали высокую дозу эстрогена (500 мкг местранола, что эквивалентно 150 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ)). Современные КОК в основном содержат ЭЭ, который является модифицированной синтетической формой эстрадиола, в то время как некоторые препараты содержат естественную форму — эстрадиола валерат (E2V). Преимущественно используются препараты, содержащие ≤ 35 мкг ЭЭ (низкодозированные КОК). В структуре ЭЭ имеется 17α -этинильная группа, наличие которой приводит к замедлению скорости инактивации гормона и более значимому и длительному воздействию на печень, чем природный эстрадиол [7, 11]. Использование ЭЭ приводит к увеличению синтеза белков печени, включая липопротеины, ангиотензиноген и эстрогензависимые факторы свертывания крови, которые связаны с основными нежелательными явлениями, характерными для КОК. Для уменьшения побочных эффектов были разработаны комбинации, включающие сниженные дозы ЭЭ и более физиологичные формы, такие как E2V, который хорошо имитирует эффекты естественного эстрадиола, а его доза 1 мг эквивалентна 0,76 мг 17β -эстрадиола.

Второй компонент КОК — прогестагены — доступны в виде различных молекул. Некоторые в дополнение к наличию сродства к рецептору прогестерона имеют сродство к рецепторам андрогенов, эстрогенов, глюкокортикоидов

и/или минералокортикоидов, что приводит к существенным различиям в их эффектах.

Прогестагены обычно группируются в 4 генерации (поколения):

1-е поколение — семейство норэтиндронов с низкой эффективностью;

2-е поколение — норгестрел и левоноргестрел, более эффективны;

3-е поколение — дезогестрел, норгестимат и гестоден, более специфичны к рецептору прогестерона и имеют меньшее сродство к рецептору андрогена;

4-е поколение — дроспиренон, ципротерона ацетат, диеногест, тримегестон, несторон.

Прогестагены 1-го и 2-го поколения происходят от производных тестостерона и в связи с наличием сродства к рецепторам андрогенов вызывают различной степени андрогенные побочные эффекты и неприемлемы в терапии СПКЯ, в отличие от их последних поколений. В последние десятилетия были разработаны прогестагены, являющиеся производными прогестерона, спиронолактона и тестостерона, способные уменьшить андрогенные эффекты (тримегестон, несторон, номегестрол, ципротерона ацетат (ЦПА) и хлормадинона ацетат; дроспиренон является производным спиронолактона, диеногест — тестостерона.

ЦПА, разработанный в 1961 г., обладает наибольшей антиандрогенной активностью из всех прогестагенов, антиандрогенная активность дроспиренона и диеногеста составляет соответственно 30 и 40% от его активности. Выраженная антиандрогенная активность ЦПА определила широкий потенциал его использования в виде моноформы (при лечении гиперандрогении, ведении трансгендерных женщин, для андрогенной депривации мужчин с раком предстательной железы и др.).

Использование ЦПА при лечении СПКЯ кажется абсолютно логичным, но в настоящее время имеет ограничения. Министерство здравоохранения Канады сообщило, что ЭЭ/ЦПА не следует длительно использовать в качестве КОК в связи с повышением риска тромбообразования, что привело к ограничению рекомендуемых сроков (3—4 мес) [12]. В начале 2020 г. комитет по безопасности Европейского медицинского агентства рекомендовал, чтобы лекарства с ежедневными дозами ЦПА 10 мг и более применялись только при андрогензависимых состояниях при неэффективности других вари-

антов лечения и с постепенным снижением до минимальной эффективной дозы после получения результата [8, 13]. Эти рекомендации явились следствием доказанного повышения риска развития менингиомы с возрастанием кумулятивных доз [9, 14]. Имеющиеся данные не указывают на риск при использовании низких доз (1 или 2 мг ЦПА) в комбинации с ЭЭ или E2V, но в качестве меры предосторожности их не следует применять при наличии менингиомы в настоящее время или в анамнезе.

Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, антагонизирующей увеличение ангиотензиногена, связанное с использованием ЭЭ, в дополнение к его антиандрогенным эффектам. Ацетат хлормадинона оказывает антиандрогенное действие, повышая уровень глобулина, связывающего половые гормоны, и ингибируя активность 5- α -редуктазы.

На рис. 3 приведены различные комбинации КОК.

В настоящее время доступны различные КОК в зависимости от дозы эстрадиола и типа прогестагена, а также метаболических и андрогенных побочных эффектов, которые определяются дозой компонента эстрадиола и прогестагеновым компонентом.

Все действующие рекомендации по ведению СПКЯ рекомендуют МОЖ и КОК с содержанием 20—30 мкг ЭЭ или эквивалента в качестве лечения первой линии у взрослых женщин с целью регулирования менструации и/или уменьшения проявлений гиперандрогении, минимизации метаболических рисков и побочных эффектов [6, 15—17]. Также подчеркивается, что для оценки ответа на лечение гирсутизма требуется минимум 6 мес; не имеется доказательных преимуществ какого-либо КОК и компонентов перед другими ЛС, так как имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для выявления разницы в эффективности [6, 15—18].

Тем не менее при лечении СПКЯ актуально понимание «не контрацептивных» эффектов КОК. Современные низкодозовые КОК уменьшают обильные менструальные кровотечения (комбинация E2V и диеногеста оказалась эффективной в снижении обильных менструальных кровотечений на 50% примерно у 80% женщин) [19]. После хирургического лечения эндометриоза КОК могут уменьшить дисменорею и снизить частоту рецидивов эндометриоза. Использование КОК также снижало риск

Estradiol		Progestin (mg)		Metabolic side effects	Androgenic effects
EE 50 µg	EE 20/30/35 µg EE 35 µg	Norethindrone (0.4/0.5/1/1.5) Ethinodiol diacetate (1)	First Generation	↑	↑
EE 50 µg	EE 20/30 µg	Norgestrel (0.3/0.5) Levonorgestrel (0.1/0.15/0.125/0.3/0.5)	Second Generation	↑	↑
EE 35 µg EE 20/30 µg EE 20/30 µg	E2V 3/2/1 mg	Norgestimate (0.25) Gestodene (0.75) Desogestrel (0.15)	Third Generation	↓	↓
EE 20/30 µg EE 35 µg	E2V 3/2/1 mg	Drospirenone (3) Cyproterone acetate (2) Dienogest (2/3) Trimegestone Nestorone	Fourth Generation	↓	Anti-androgenic

Рис. 3. Варианты КОК [7]

внематочной беременности, что было связано со снижением риска воспалительных заболеваний органов малого таза, но эти данные дискутабельны [20]. КОК, особенно комбинации, включающие дроспиренон и ЭЭ, являются препаратами второго выбора после селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в лечении физических и эмоциональных симптомов предменструального дисфорического расстройства [21]. Наконец, прием КОК приводит к снижению риска развития рака эндометрия и яичников почти на 30%, при этом степень снижения риска находится в зависимости от длительности применения КОК [22].

При назначении КОК у пациенток с СПКЯ используются общие принципы по определению противопоказаний, разработанные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и др., которые регулярно обновляются (табл. 2) [3, 23].

Использование КОК может быть причиной некоторых проблем, которые усугубляются при

СПКЯ. Частота ВТЭ составляет 5—10 случаев на 10 000 женщин в год в общей популяции, а при использовании КОК может увеличиваться до 8—10 на 10 000 женщин в год, что ниже, чем частота ВТЭ, связанных с беременностью (1,2 на каждые 1000 родов) [24—27]. Многочисленные исследования подтверждают повышение риска ВТЭ при использовании КОК в общей популяции, хотя дебатированы вопросы используемых доз эстрогена. Бесспорно, что доза ЭЭ 50 мкг повышает риск ВТЭ, но нет доказанных данных о различиях в частоте ВТЭ при использовании ЭЭ 20 и 30 мкг [28, 29]. Риск ВТЭ также зависит от используемого прогестагена. Недавний метаанализ выявил повышенный риск ВТЭ при комбинациях, содержащих ЦПА (относительный риск (ОР) — 2,04; 95% ДИ (1,55—2,49)), дезогестрел (ОР — 1,55; 95% ДИ (1,55—2,13)), дроспиренон (ОР — 1,58; 95% ДИ (1,12—2,14)) и гестоден (ОР — 1,67; 95% ДИ (1,32—2,10)) по сравнению с левоноргестрелом.

Таблица 2

Абсолютные и относительные противопоказания к использованию КОК

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Первые 6 нед после родов, при грудном вскармливании. Первые 21 сут после родов, при отсутствии грудного вскармливания, но при наличии других факторов риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ)*	От 6 нед до 6 мес после родов, при грудном вскармливании. Первые 21 сут после родов в условиях отсутствия грудного вскармливания. В первые 42 сут после родов, при отсутствии грудного вскармливания, но при наличии других факторов риска развития тромбоза глубоких вен (ТГВ)*.
Возраст ≥ 35 лет и курение ≥ 15 сигарет в день	Возраст ≥ 35 лет и курение < 15 сигарет в день
Артериальная гипертензия с измерением АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.	Артериальная гипертензия, контролируемая с помощью лекарств или измерения АД (140—159/90—99 мм рт. ст.)
СД длительностью > 20 лет	Симптоматическое заболевание желчного пузыря
СД с микрососудистыми осложнениями	В анамнезе холестаза, связанный с применением КОК
Острый гепатит	Использование рифампицина или рифабутина
Тяжелый цирроз печени	Использование противосудорожных препаратов
Опухоли печени (гепатоцеллюлярная аденома или карцинома)	—
Мигрень с аурой	Мигрень без ауры
Текущий диагноз рака	Наличие в анамнезе рака молочной железы, излеченного в течение ≥ 5 лет
Наличие в анамнезе или имеющийся диагноз ТГВ или тромбоэмболии легочной артерии. Длительная иммобилизация из-за обширной операции. Известные тромбогенные мутации. Системная красная волчанка с положительными или неизвестными фосфолипидными антителами	—

Примечание: * — предшествующая ВТЭ, тромбофилия, неподвижность, переливание крови при родах, ИМТ > 30 кг/м², послеродовое кровотечение, сразу после кесарева сечения, преэклампсия, курение.

ОР ВТЭ был одинаковым при содержании левоноргестрела и норгестимата (ОР — 1,14; 95% ДИ (0,94—1,32)) и диеногеста (ОР — 1,46; 95% ДИ (0,57—5,41)) [25]. Другие исследования также продемонстрировали повышенный риск ВТЭ для дезогестрела, дроспиренона, гестодена и СРА по сравнению с левоноргестрелом в сочетании с ЭЭ (30—40 мкг) и отсутствие повышения риска для комбинаций гестоден/ЭЭ 20 мкг и диеногест/ЭЭ 2V [30, 31].

Основными факторами риска ВТЭ при использовании КОК являются длительная иммобилизация, курение, возраст старше 35 лет, ожирение, личный или семейный анамнез ВТЭ или наследственная тромбофилия, антифосфолипидный синдром, активная системная красная волчанка и имеющийся диагноз рака. СПКЯ, как доказано, является протромботическим состоянием. Одним из подтверждений является исследование, проведенное в США, доказывающее 2—3-кратное увеличение риска ВТЭ у женщин с СПКЯ по сравнению с общей популяцией в период с 2003 по 2008 г. [32]. В этом же исследовании продемонстрировано сниже-

ние риска ВТЭ на 20% при использовании КОК. Другой метаанализ пяти наблюдательных исследований в период 2004—2018 гг. сообщил о 1,5—2-кратном увеличении риска ВТЭ при СПКЯ, связанном с высокой частотой использования КОК и/или избыточным весом у этих пациенток [33]. Вопрос о риске ВТЭ в случаях использования КОК при СПКЯ остается нерешенным. Несмотря на то что было высказано предположение о снижении риска ВТЭ у женщин с СПКЯ, использующих КОК, результаты требуют подтверждения. Учитывая, что КОК, содержащие ЦПА, повышают риск ВТЭ, рекомендуется избегать назначения этих препаратов женщинам с легкой степенью гиперандрогении. В то же время абсолютный риск ВТЭ, связанный с использованием КОК, низок у молодых здоровых женщин с СПКЯ или без него, поэтому важна индивидуализация назначения КОК.

Согласно современным подходам, СПКЯ является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наряду с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, нарушениями фибринолиза и артериальной

гипертензией, на которые может негативно повлиять использование КОК. С этой точки зрения важным аспектом оценки безопасности использования КОК при СПКЯ является анализ риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Кокрановский метаанализ показал зависимость повышения риска от используемой дозы ЭЭ: более высокие дозы ЭЭ повышали риск кардиоваскулярных событий, в то время как тип прогестагена не оказывал значимого влияния [34]. Ожидаемым является увеличение частоты ИМ и ишемического инсульта с возрастом у женщин, использующих КОК. В отличие от ВТЭ, риск артериального тромбоза, который встречается реже, не уменьшается с течением времени при использовании КОК, остаются спорными данные относительно наличия увеличения риска ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти или ишемической болезни сердца у женщин с СПКЯ в долгосрочной перспективе, включая пери- и постменопаузальный периоды [35, 36]. Исследование 672 женщин в постменопаузе с хотя бы одним фактором кардиоваскулярного риска показало, что предшествующее применение КОК, независимо от продолжительности, было связано с более низкими показателями тяжести ишемической болезни сердца, оцененными с помощью коронарографии [37].

Было выдвинуто несколько гипотез, объясняющих отсутствие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при СПКЯ, несмотря на обилие факторов риска, однако ни одна из них до сих пор не подтверждена. Высказывается мнение, что кардиометаболические эффекты КОК могут быть обусловлены улучшением проявлений гиперандрогении [38, 39]. Большинство исследований не обнаружили никаких различий между разными видами используемых прогестинов и какой-либо одной комбинацией по сравнению с другой, однако L. Ibanez и соавт. сообщили об увеличении толщины интимы-медиа сонных артерий, висцеральном ожирении и более высоких уровнях сывороточного высокочувствительного С-реактивного белка при использовании КОК, содержащего ЦПА, по сравнению с препаратами-сенситайзерами инсулина в низких дозах у пациенток с СПКЯ [40].

КОК потенциально могут вызвать повышение артериального давления из-за повышения продукции ангиотензиногена в печени, индуцированной компонентом эстрадиола, поэтому его динамический контроль является обязательным [41].

Резюмируя приведенные выше факты, можно констатировать, что оценка долгосрочных последствий применения КОК для сердечно-сосудистых исходов у женщин с СПКЯ, особенно в постменопаузе, нуждается в дополнительных исследованиях. На данном этапе целесообразно придерживаться руководящих принципов назначения и последующего использования КОК.

Важно отдельно рассмотреть потенциальное влияние КОК на гомеостаз глюкозы, так как СПКЯ ассоциирован с повышением риска развития нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2-го типа, в большей степени при избыточной массе тела и ожирении. Анализ влияния КОК на углеводный обмен при СПКЯ не позволяет сделать однозначное заключение. При наличии данных об отсутствии влияния на тощаковые уровни гликемии и инсулина большинство результатов свидетельствуют о значительной неоднородности результатов с констатацией фактов о сравнимости эффектов различных КОК [42—45]. На современном этапе нет убедительных доказательств, оправдывающих отказ от использования КОК у пациенток с СПКЯ с метаболическими нарушениями или рекомендующих один КОК по сравнению с другим. Важно не только соблюдение рекомендаций по МОЖ для всех женщин с СПКЯ, но и проведение диагностических мероприятий (пероральный тест на толерантность к глюкозе с 75 г глюкозы или определение HbA1c) перед назначением КОК и регулярно после назначения, особенно при наличии ожирения и/или других факторов риска. Данная рекомендация приобретает особую актуальность с позиций использования метформина в качестве потенциального препарата второй линии, рекомендуемого при наличии НТГ и СД 2-го типа [6].

Для пациенток имеет значение динамика массы тела при назначении КОК, хотя последние исследования в общей популяции не подтверждают эти опасения [46]. В то же время использование КОК может привести к перераспределению жира в организме с увеличением общего и процентного содержания жировой ткани после 6 мес использования ЭЭ/дроспиренона, несмотря на отсутствие изменений в клинических антропометрических показателях, включая ИМТ, окружность талии или отношение талии к бедрам [47].

Важным аспектом оценки использования КОК является психологическое благополучие.

При СПКЯ повышается риск появления симптомов, связанных с депрессией или тревогой, что пытаются объяснить изменениями внешности, поэтому представляет интерес оценка влияния КОК на психологические симптомы у женщин с СПКЯ. Имеющиеся данные неоднозначны. При наличии результатов, подтверждающих усугубление депрессивных симптомов, считается, что применении КОК у пациенток с СПКЯ не сопровождается ухудшением симптоматики [48, 49]. Более того, в проспективном исследовании, в котором оценивалось влияние применения КОК в течение 6 мес у 36 женщин с СПКЯ, показатели депрессии не показали существенной разницы до и после лечения, а показатели качества жизни улучшались по мере регресса массы тела и гирсутизма [50].

Относительно новым аспектом назначения контрацептивов является использование препаратов, содержащих только прогестаген, которые могут быть рекомендованы женщинам с наличием противопоказаний или непереносимости КОК. Считается, что депо-форма медроксипрогестерона ацетата оказывает более благоприятное влияние на кардиометаболические параметры, чем другие методы контрацепции, основанные только на прогестагене. Существуют различия в выборе схемы лечения при назначении таблеток (мини-пили), это связано с суммарной дозой лекарственного средства и потенциальными побочными эффектами (прорывное кровотечение), что не делает этот вид контрацепции оптимальным для пациенток с СПКЯ, несмотря на единственное абсолютное противопоказание — текущий рак молочной железы. Альтернативный метод контрацепции прогестагенами предпочтителен для женщин с тяжелым циррозом печени, гепатоцеллюлярной аденомой/карциномой, острым или перенесенным в прошлом ишемическим инсультом или ишемическим коронарным событием [51]. В немногочисленных исследованиях оценивалось использование этих методов при СПКЯ, однако однозначного мнения по этому вопросу не выработано, что позволяет индивидуализировать терапию.

В заключение важно отметить, что:

— все женщины с СПКЯ должны быть строго мотивированы на МОЖ;

— препаратами первого выбора для достижения целей регулирования менструации и улучшения признаков/симптомов гиперандрогении являются КОК;

— действующие рекомендации не дают оснований для предпочтения одного КОК другому, но рекомендуют использовать препараты, содержащие более низкие дозы эстрогена для минимизации потенциальных тромботических событий;

— при назначении КОК необходимо проанализировать анамнез для исключения дополнительных факторов риска перед началом лечения, что почти полностью исключает риск тромбозов;

— нет достоверных доказательств, свидетельствующих о неблагоприятных кардиометаболических исходах при краткосрочном применении КОК;

— женщины с СПКЯ, особенно при наличии ожирения, НТГ, СД 2-го типа и/или других кардиометаболических факторов риска, должны находиться под тщательным наблюдением;

— монокомпонентные контрацептивы с прогестагенами могут использоваться для контрацепции у женщин с противопоказаниями или непереносимостью КОК, но без бенефиций для лечения СПКЯ.

Будущие исследования должны быть сосредоточены на безопасности и потенциальных долгосрочных последствиях применения КОК в четко определенных группах женщин с СПКЯ. Лучшее понимание этих вопросов может быть достигнуто путем рассмотрения различий в фенотипах синдрома, а также различий в эффективности и безопасности различных КОК и внедрения в практическую работу командного подхода, обеспечивающего преемственность в ведении пациентки.

Контактная информация:

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 292-04-87.

Участие авторов:

Концепция исследования: Т. В. М.
Сбор и обработка материала: О. Д. Л.
Написание текста: О. Д. Л., Т. В. М.
Редактирование текста: О. Д. Л., Т. В. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарднер Д., Шобек Д. *Базисная и клиническая эндокринология*. Кн. 2. Москва: БИНОМ; 2015. 696 с.
2. Zawadzki J. K., Dunaif A. *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach*. In: *Polycystic Ovary Syndrome*. Eds. A. Dunaif, J. R. Givens, F. P. Haseltine, G. R. Merriam. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992: 377—84.

3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19(1): 41—7.
4. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility.* 2009; 91: 456—88.
5. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4): 489—98.
6. Teede H. J., Misso M. L., Costello M. F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33(9): 1602—18.
7. Hanife Oguz S., Okan Yildiz B. An Update on Contraception in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol. Metab.* 2021; 36: 296—311.
8. Hemrika D. J., Slaats E. H., Kennedy J. C. et al Pulsatile luteinizing hormone patterns in long term oral contraceptive users. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 420—6.
9. Rivera R., Yacobson I., Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181(5): 1263—9.
10. Sech L. A., Mishell D. R. Jr. Oral steroid contraception. *Women's Health (Lond.).* 2015; 11(6): 743—8.
11. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 27: 3—12.
12. Информационный бюллетень ВОЗ по фармацевтическим препаратам. 2005; 3.
13. Cyproterone-containing medicinal products. Available at: EMA/147755/2020 (Date of access 27 March 2020).
14. Weill A., Nguyen P., Labidi M. et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ.* 2021; 372: 37. doi:10.1136/bmj.n37.
15. Fauser B. C., Tarlatzis B. C., Rebar R. W. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012; 97: 28—38.
16. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 4565—92.
17. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171: 1—29.
18. Martin K. A., Anderson R. R., Chang R. J. et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103(4): 1233—57.
19. Fraser I. S., Romer T., Parke S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, doubleblind Phase III trial. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 2698—708.
20. ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum. Reprod. Update.* 2005; 11: 513—25.
21. Pearlstein T. B., Bachmann G. A., Zacur H. A., Yonkers K. A. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005; 72: 414—21.
22. Karlsson T., Johansson T., Hoglund J. et al. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian and endometrial cancers. *Cancer Res.* 2021; 81: 1153—62.
23. Curtis K. M., Tepper N. K. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: WHO; 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>. 40.
24. Heinemann L. A., Dinger J. C. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception.* 2007; 75: 328—36.
25. Dragoman M. V., Tepper N. K., Fu R. et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 141: 287—94.
26. Kourlaba G., Relakis J., Kontodimas S. et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016; 132: 4—10.
27. Barsoum M. K., Heit J. A., Ashrani A. A. et al. Is progesterin an independent risk factor for incident venous thromboembolism?: a population-based case-control study. *Thromb Res.* 2010; 126: 373—8.
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil. Steril.* 2017; 107: 43—51.
29. De Bastos M., Stegeman B. H., Rosendaal F. R. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 3: CD010813.
30. Oedingen C., Scholz S., Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: the role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res.* 2018; 165: 68—78.
31. Dinger J., Do Minh T., Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016; 94: 328—39.
32. Okoroh E. M., Hooper W. C., Atrash H. K. et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003—2008. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207: 377.
33. Gariani K., Hugon-Rodin J., Philippe J. et al. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism: a systematic review and metaanalysis. *Thromb Res.* 2020; 185: 102—8.
34. Roach R. E., Helmerhorst F. M., Lijfering W. M. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 8: CD011054.
35. Helvacı N., Yildiz B. O. Polycystic ovary syndrome and aging: health implications after menopause. *Maturitas* 2020; 139:12—9.
36. Wekker V., van Dammen L., Koning A. et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26: 942—60.
37. Merz C. N., Johnson B. D., Berga S. et al. Past oral contraceptive use and angiographic coronary artery disease in postmenopausal women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1425—31.
38. Moran L. J., Misso M. L., Wild R. A., Norman R. J. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic

syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-Oral Contraceptives in PCOS Copyright © 2021 Korean Endocrine Society analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16: 347—63.

39. Sanchez-Garrido M. A., Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol. Metab.* 2020; 35: 100937.

40. Ibanez L., Diaz M., Sebastiani G. et al. Oral contraception vs insulin sensitization for 18 months in nonobese adolescents with androgen excess: posttreatment differences in C-reactive protein, intima-media thickness, visceral adiposity, insulin sensitivity, and menstrual regularity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: E902—7.

41. Shufelt C., LeVee A. Hormonal contraception in women with hypertension. *JAMA.* 2020; 324: 1451—2.

42. Forslund M., Landin-Wilhelmsen K., Trimpou P. et al. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: importance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum. Reprod. Open.* 2020; hoz042.

43. Rubin K. H., Glintborg D., Nybo M. et al. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102: 3848—57.

44. Lopez L. M., Grimes D. A., Schulz K. F. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 11: CD006133.

45. Luque-Ramirez M., Nattero-Chavez L., Ortiz Flores A. E., Escobar-Morreale H. F. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2018; 24: 225—41.

46. Mes-Krowinkel M. G., Louwers Y. V., Mulders A. G. et al. Influence of oral contraceptives on anthropometric, endocrine, and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 1757—65.

47. Pasquali R., Gambineri A., Anconetani B. et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1999; 50: 517—27.

48. Fruzzetti F., Fidecicchi T. Hormonal contraception and de-pression: updated evidence and implications in clinical practice. *Clin. Drug Investig.* 2020; 40: 1097—106.

49. Cooney L. G., Lee I., Sammel M. D., Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2017; 32: 1075—91.

50. Dokras A., Sarwer D. B., Allison K. C. et al. Weight loss and lowering androgens predict improvements in health-related quality of life in women with PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101: 2966—74.

51. ACOG Practice Bulletin № 206: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133: e128—50.

F. P. Haseltine, G. R. Merriam. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992: 377—84.

3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19(1): 41—7.

4. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility.* 2009; 91: 456—88.

5. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4): 489—98.

6. Teede H. J., Misso M. L., Costello M. F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33(9): 1602—18.

7. Hanife Oguz S., Okan Yildiz B. An Update on Contraception in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol. Metab.* 2021; 36: 296—311.

8. Hemrika D. J., Slaats E. H., Kennedy J. C. et al. Pulsatile luteinizing hormone patterns in long term oral contraceptive users. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 420—6.

9. Rivera R., Yacobson I., Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181(5): 1263—9.

10. Sech L. A., Mishell D. R. Jr. Oral steroid contraception. *Women's Health (Lond.)* 2015; 11(6): 743—8.

11. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 27: 3—12.

12. WHO Pharmaceutical Newsletter. 2005; 3. [(in Russian)]

13. Cyproterone-containing medicinal products. Available at: EMA/147755/2020 (Date of access 27 March 2020).

14. Weill A., Nguyen P., Labidi M. et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ.* 2021; 372: 37. doi:10.1136/bmj.n37.

15. Fauser B. C., Tarlatzis B. C., Rebar R. W. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012; 97: 28—38.

16. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 4565—92.

17. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171: 1—29.

18. Martin K. A., Anderson R. R., Chang R. J. et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103(4): 1233—57.

19. Fraser I. S., Romer T., Parke S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 2698—708.

REFERENCES

1. Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 2. Moscow: BINOM; 2015. 696 s. [(in Russian)]

2. Zawadzki J. K., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*. Eds. A. Dunaif, J. R. Givens,

20. ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum. Reprod. Update.* 2005; 11: 513—25.
21. Pearlstein T. B., Bachmann G. A., Zacur H. A., Yonkers K. A. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005; 72: 414—21.
22. Karlsson T., Johansson T., Hoglund J. et al. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian and endometrial cancers. *Cancer Res.* 2021; 81: 1153—62.
23. Curtis K. M., Tepper N. K. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: WHO; 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>. 40.
24. Heinemann L. A., Dinger J. C. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception.* 2007; 75: 328—36.
25. Dragoman M. V., Tepper N. K., Fu R. et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 141: 287—94.
26. Kourlaba G., Relakis J., Kontodimas S. et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016; 132: 4—10.
27. Barsoum M. K., Heit J. A., Ashrani A. A. et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism?: a population-based case-control study. *Thromb Res.* 2010; 126: 373—8.
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil. Steril.* 2017; 107: 43—51.
29. De Bastos M., Stegeman B. H., Rosendaal F. R. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 3: CD010813.
30. Oedingen C., Scholz S., Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: the role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res.* 2018; 165: 68—78.
31. Dinger J., Do Minh T., Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016; 94: 328—39.
32. Okoroh E. M., Hooper W. C., Atrash H. K. et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003—2008. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207: 377.
33. Gariani K., Hugon-Rodin J., Philippe J. et al. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism: a systematic review and metaanalysis. *Thromb Res.* 2020; 185: 102—8.
34. Roach R. E., Helmerhorst F. M., Lijfering W. M. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 8: CD011054.
35. Helvacı N, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and aging: health implications after menopause. *Maturitas* 2020; 139:12—9.
36. Wekker V., van Dammen L., Koning A. et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26: 942—60.
37. Merz C. N., Johnson B. D., Berga S. et al. Past oral contraceptive use and angiographic coronary artery disease in postmenopausal women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1425—31.
38. Moran L. J., Misso M. L., Wild R. A., Norman R. J. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-Oral Contraceptives in PCOS Copyright © 2021 Korean Endocrine Society analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16: 347—63.
39. Sanchez-Garrido M. A., Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol. Metab.* 2020; 35: 100937.
40. Ibanez L., Diaz M., Sebastiani G. et al. Oral contraception vs insulin sensitization for 18 months in nonobese adolescents with androgen excess: posttreatment differences in C-reactive protein, intima-media thickness, visceral adiposity, insulin sensitivity, and menstrual regularity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: E902—7.
41. Shufelt C., LeVee A. Hormonal contraception in women with hypertension. *JAMA.* 2020; 324: 1451—2.
42. Forslund M., Landin-Wilhelmsen K., Trimou P. et al. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: im-portance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum. Reprod. Open.* 2020: hoz042.
43. Rubin K. H., Glinborg D., Nybo M. et al. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102: 3848—57.
44. Lopez L. M., Grimes D. A., Schulz K. F. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 11: CD006133.
45. Luque-Ramirez M., Nattero-Chavez L., Ortiz Flores A. E., Escobar-Morreale H. F. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2018; 24: 225—41.
46. Mes-Krowinkel M. G., Louwers Y. V., Mulders A. G. et al. Influence of oral contraceptives on anthropometric, endocrine, and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 1757—65.
47. Pasquali R., Gambineri A., Anconetani B. et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1999; 50: 517—27.
48. Fruzzetti F., Fidecicchi T. Hormonal contraception and de-pression: updated evidence and implications in clinical practice. *Clin. Drug Investig.* 2020; 40: 1097—106.
49. Cooney L. G., Lee I., Sammel M. D., Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2017; 32: 1075—91.
50. Dokras A., Sarwer D. B., Allison K. C. et al. Weight loss and lowering androgens predict improvements in health-related quality of life in women with PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101: 2966—74.
51. ACOG Practice Bulletin № 206: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133: e128—50.

Поступила 18.10.2021.

Принята к печати 29.10.2021.



¹Т. Н. СКРИПЛЕНОК, ²В. А. ПРИЛУЦКАЯ, ²Т. В. МОХОРТ

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D В ДИАДАХ «МАТЬ — ДИТЯ» ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

¹РНПЦ «Мать и Дитя», Минск, Беларусь,

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить обеспеченность витамином D (25(OH)D) в диадах «мать — дитя» при сахарном диабете 1-го типа (СД 1) в осенне-зимний и весенний периоды.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование на базе РНПЦ «Мать и дитя». Беременные, родоразрешенные в сроке доношенного плода ($n=128$) в период с октября по май 2018—2021 гг. были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия СД 1. В 1-ю группу (Gr 1) включены пациентки с СД 1 — 72 женщины, во 2-ю группу (Gr 2) — 56 беременных без СД. В пуповинной крови и у рожениц определяли уровень витамина D.

Результаты и обсуждение. В результате исследования обнаружено недостаточное содержание 25(OH)D в диадах «мать — дитя» на фоне беременности с СД 1 в осенне-зимний и весенний периоды, соответствующее статусу дефицита. Гиповитаминоз витамина D диагностирован у большинства беременных женщин с СД 1 и их новорожденных детей. Дефицит 25(OH)D выявлен у 83,3% беременных, недостаточность — у 15,3%. В пуповинной крови младенцев, рожденных матерями с диабетом, дефицит 25(OH)D наблюдался у 86,1%, недостаточность — у 9,7%. Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь уровня витамина D в диадах «мать — дитя» в сыворотке крови женщин и пуповинной крови новорожденных (Gr 1 — $r=0,617$, $p<0,001$; Gr 2 — $r=0,562$, $p<0,001$). У крупновесных новорожденных прослежены прямые корреляционные связи между концентрациями 25(OH)D в пуповинной крови и сыворотке крови матерей (Gr 1 — $r=0,633$, $p=0,001$; Gr 2 — $r=0,905$, $p=0,002$).

Заключение. Исследование позволило установить недостаточное содержание 25(OH)D в диадах «мать — дитя» на фоне беременности с СД 1 в осенний, зимний и весенний периоды.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, беременность, обеспеченность витамином D, новорожденный, пуповинная кровь, недостаточность и дефицит витамина D.

Objective. To assess the sufficiency of vitamin D (25 (OH) D) in mother-child dyads in type 1 diabetes mellitus (DM 1) in the autumn-winter-spring period.

Material and methods. A prospective study was carried out on the basis of the State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child». Pregnant women delivered at term of full-term fetus ($n=128$) in the period from October to May 2018—2021 were divided into 2 groups depending on the presence or absence of type 1 diabetes mellitus. Group 1 (Gr 1) included 72 women with diabetes mellitus, group 2 (Gr 2) — 56 pregnant women without diabetes. Vitamin D was determined in umbilical cord blood and in women in labor.

Results. The study revealed an insufficient content of 25 (OH) D in the mother-child dyads against the background of pregnancy with type 1 diabetes mellitus in the autumn-winter-spring period, corresponding to the deficit status. Hypovitaminosis D is diagnosed in the majority of pregnant women with diabetes mellitus 1 and their newborn children. Deficiency of 25 (OH) D was detected in 83.3% of pregnant women, insufficiency — in 15.3%. In the umbilical cord blood of newborns born to mothers with diabetes, deficiency of 25 (OH) D was observed in 86.1%, insufficiency — in 9.7%. A statistically significant positive correlation was found between the levels of vitamin D in the mother-child dyads in the serum of women and the umbilical cord blood of their newborns ($r=0.617$, $p<0.001$ in Gr 1 and $r=0.562$, $p<0.001$ in Gr 2). In newborns of mothers born with large weight by gestational age, direct correlations were traced between the concentrations of 25 (OH) D in umbilical cord blood and blood serum of women ($r=0.633$, $p=0.001$ in Gr 1 and $r=0.905$, $p=0.002$ in Gr 2).

Conclusion. This study made it possible to establish the insufficient content of 25 (OH) D in the mother-child dyads against the background of pregnancy with type 1 diabetes mellitus in the autumn-winter-spring period.

Key words: type 1 diabetes mellitus, pregnancy, the sufficiency of vitamin D, newborn, umbilical cord blood, insufficiency and deficiency of vitamin D.

HEALTHCARE. 2022; 1: 41—47.

THE SUFFICIENCY OF VITAMIN D IN THE «MOTHER-CHILD» DIADS IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

T. N. Skryplionak, V. A. Prylutskaya, T. V. Mokhort

Проблема недостатка витамина D активно обсуждается в научной литературе учеными разных стран в течение ряда лет из-за ее глобальной распространенности. Особую актуальность имеет изучение обеспеченности витамином D с учетом знаний о его плейотропных эффектах у беременных и новорожденных. Естественный способ профилактики дефицита витамина D в современных условиях демонстрирует низкую эффективность ввиду актуальности данной патологии даже в странах с избыточной инсоляцией. Показано, что в арабских странах почти 85% беременных и 88% новорожденных детей имеют дефицит или недостаток витамина D [1]. В Бразилии уже на ранних сроках беременности у 70,4% женщин выявляется дефицит витамина D, у 16,1% — его недостаток [2]. В Окленде (Калифорния, США) в течение года 54% матерей и 90% новорожденных имеют уровень витамина D (25(OH)D) менее 30 нг/мл (75 нмоль/л). Причем из числа женщин, ежедневно принимавших пренатальные витаминно-минеральные добавки (400 МЕ витамина D), 50,7% имеют сывороточный 25(OH)D менее 30 нг/мл [3]. В Турции у здоровых беременных женщин со сроком гестации 37 нед и более в весенний период средние концентрации 25(OH)D составляли $11,5 \pm 5,4$ нг/мл, а у их младенцев — $11,5 \pm 6,8$ нг/мл соответственно [4]. Дефицит витамина D констатирован в ряде европейских исследований. Так, в Германии медиана концентрации витамина D у беременных в 2010—2012 гг. составила 25,0 [12,6—45,5] нмоль/л и 34,1 [17,7—58,6] нмоль/л в пуповинной крови новорожденных детей; даже в летние месяцы 49 и 35% обследованных соответственно имели его дефицит [5].

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови матери зависит от сезона года, этнической принадлежности, места проживания, стиля одежды, достаточного потребления молочных продуктов и поливитаминов во время беременности [6].

Согласно данным многочисленных исследований, уровень витамина D менее 50 нмоль/л (20 нг/мл) связан с развитием преждевременных родов, плацентарной недостаточности, преэклампсии, повышения артериального давления, гестационного сахарного диабета (СД), бактериального вагиноза, нарушения сократительной активности матки и увеличения частоты кесарева сечения, прерыванием беременности [7—17].

Обеспеченность витамином D плода и новорожденного напрямую зависит от содержания витамина D у матери. По данным литературы, концентрация основной транспортной формы витамина D — 25-гидроксиголекальциферола (25(OH)D) — в пуповинной крови ребенка составляет 50—80% от уровня 25(OH)D в крови матери независимо от срока гестации. Соответственно, на фоне широкой распространенности дефицита витамина D среди беременных женщин предсказуема высокая частота дефицита витамина D у новорожденных и детей первых месяцев жизни [18].

Дефицит витамина D у плода и новорожденного ребенка ассоциирован с высокими показателями неонатальной и постнатальной заболеваемости и может приводить к задержке формирования структур мозга, физического развития, недоношенности, метаболическим сдвигам (гипокальциемия, гипербилирубинемия), увеличению частоты бронхолегочной дисплазии, повышать риск инфекций нижних дыхательных путей и сепсиса, в будущем — аллергических заболеваний и астмы [19—22].

Результаты исследований последнего десятилетия свидетельствуют, что метаболиты витамина D участвуют в образовании сурфактанта, а дефицит 25(OH)D можно рассматривать как фактор риска развития респираторного дистресс-синдрома, повышать потребность в оксигенотерапии новорожденных [23, 24].

На основании изложенных выше фактов с целью минимизации риска осложнений беременности и профилактики осложнений со стороны плода, связанных с дефицитом витамина D, эксперты Российской Федерации рекомендуют поддерживать его уровень у беременных более 100 нмоль/л (40 нг/мл) [25].

Беременность у пациенток на фоне СД 1-го типа (СД 1) относится к группе высокого риска осложненного течения и неблагоприятных исходов с высокой частотой хронической фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии, невынашивания, респираторного дистресс-синдрома, метаболических и неврологических расстройств у плода, поэтому изучение и коррекция витамина D как дополнительного фактора коморбидности представляет собой практический и научный интерес.

Цель исследования — оценить обеспеченность витамином D в диадах «мать — дитя» на фоне СД 1 в осенне-зимний и весенний периоды.

Материал и методы

Проспективное исследование выполнено на базе РНПЦ «Мать и дитя». Беременные женщины, родоразрешенные в сроке доношенного плода ($n=128$), в период с октября по май 2018—2021 г. были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия СД 1. В 1-ю группу (Гр 1) были включены пациентки с СД 1 — 72 женщины, во 2-ю группу (Гр 2) — 56 беременных без СД.

Критерии включения в исследование: наличие беременности у женщин с СД 1 и без диабета (контрольная группа); родоразрешение в сроке 37 нед и более в осенне-зимний и весенний периоды (с октября по май); отсутствие сведений о мониторинге и корректировке уровня витамина D во время беременности; наличие письменного информированного согласия. Критерии исключения из исследования: срок родоразрешения менее 37 нед; многоплодная беременность; период родоразрешения — июнь — сентябрь; наличие хронической болезни почек III—V стадий, хронической патологии печени в стадии суб- и декомпенсации, синдрома мальабсорбции; наличие выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена у новорожденного.

Работа выполнена в рамках задания «Разработать и внедрить методы медицинской профилактики перинатальных осложнений и обменных нарушений у беременных с сахарным диабетом 1-го типа, избыточной массой тела и детей в неонатальном периоде» отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка — основа здоровья нации» (№ госрегистрации 20181431). Программа исследования, карты обследования, форма ин-

формированного согласия одобрены и утверждены на заседании комитета по этике РНПЦ «Мать и дитя».

Перед родоразрешением у женщин обследованных групп осуществляли забор крови из локтевой вены, в родах — пуповинной крови. Определение содержания 25(OH)D проводили в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа наборами DRG (Германия) на аппарате VICTOR 3 (1420 Multilabel Counter) фирмы PerkinElmer (США) согласно инструкции производителя в клинико-диагностической генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» (заведующая — к. б. н. Н. Б. Гусина).

При оценке диапазона дефицита витамина D использовали клинические рекомендации Международного эндокринологического общества [26], представленные в табл. 1.

Характеристика групп исследования приведена в табл. 2.

Группы исследования были сопоставимы по прегравидарному индексу массы тела (ИМТ), который составил 24,6 [21,9—28,1] кг/м² в Гр 1 и 24,7 [21,3—29,9] кг/м² в Гр 2 и прибавке массы тела во время беременности: 12 [9—15] и 11 [8—15] кг соответственно. Статистически значимые различия установлены по возрасту женщин ($p=0,004$) и сроку родоразрешения ($p<0,001$): женщины без диабета были старше и имели больший срок родоразрешения, чем женщины с СД. Средний стаж СД 1 у беременных в Гр 1 составил 13 [7—16,5] лет, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в III триместре — 6,6 [6,1—7,4] %.

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel,

Таблица 1

Интерпретация содержания 25(OH)D в крови

Наименование профессиональной организации	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточное содержание витамина D
Международное эндокринологическое общество (клинические рекомендации), 2011 г.	<50 нмоль/л (<20 нг/мл)	51—74 нмоль/л (21—29 нг/мл)	≥75 нмоль/л (≥30 нг/мл)

Таблица 2

Характеристика беременных женщин

Показатель	Гр 1	Гр 2	U	p
Возраст, лет	28 [25—31]	30 [27—34]	1414,0	0,004
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	24,6 [21,9—28,1]	24,7 [21,3—29,9]	2002,5	0,950
Прибавка массы тела во время беременности, кг	12 [9—15]	11 [8—15]	1898,0	0,791
Срок родоразрешения, дни	265,0 [261,5—268,0]	275,0 [271,5—278,5]	367,0	<0,001

STATISTICA 10 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных распределению Гаусса. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25—Q75). Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерий Манна — Уитни (U). При оценке связи между показателями использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Достоверность различий определяли при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Основные результаты исследования представлены в табл. 3.

Обнаружено недостаточное содержание 25(OH)D в обеих группах исследования: в Гр 1 — 29,6 [22,4—41,4] нмоль/л, в Гр 2 — 26,5 [21,1—35,1] нмоль/л ($U=1765,0$; $p=0,229$). Аналогичная картина была выявлена в пуповине новорожденных: в Гр 1 медиана 25(OH)D составила 29,9 [22,9—40,4] нмоль/л, в Гр 2 — 29,8 [23,6—39,0] нмоль/л и не имела достоверных различий между группами ($U=2006,5$; $p=0,966$).

Установлены низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови беременных женщин с СД 1 и без

него и их новорожденных детей. Дефицит 25(OH)D выявлен у 83,3% ($n=60$) беременных в Гр 1 и 94,6% ($n=53$) в Гр 2, недостаточность — у 15,3% ($n=11$) и 3,6% ($n=2$) соответственно. Дефицит 25(OH)D в пуповинной крови новорожденных, рожденных матерями с диабетом, наблюдался у 86,1% ($n=62$), здоровыми мамами — у 87,5% ($n=49$), недостаточность — у 9,7% ($n=7$) и 10,7% ($n=6$) соответственно. Ранее нами было доказано, что степень дефицита 25(OH)D более выражена у женщин с прегравидарным ИМТ $25,0 \text{ кг/м}^2$ и более [27], что согласуется с результатами международных исследований.

При оценке взаимосвязи 25(OH)D в диадах «мать — дитя» выявлена прямая статистически значимая корреляционная связь в обеих исследуемых группах ($r=0,617$, $p < 0,001$ в Гр 1; $r=0,562$, $p < 0,001$ в Гр 2), что отражено в табл. 4.

При внутригрупповом анализе установлены ассоциации содержания витамина D в сыворотке крови матерей с прегравидарными избытком массы тела и ожирением ($r=0,613$, $p < 0,001$ в Гр 1; $r=0,492$, $p < 0,001$ в Гр 2). У новорожденных от матерей с СД 1, рожденных крупновесными к сроку гестации, прослежены прямые корреляционные связи средней силы между концентрациями 25(OH)D в пуповинной крови и в сыворотке крови женщин ($r=0,633$, $p=0,001$). У младенцев контрольной группы,

Таблица 3

Содержание витамина D в диадах «мать — дитя» в крови беременных и пуповинной крови их новорожденных

Показатель	Гр 1	Гр 2	U	p
25(OH)D в сыворотке крови беременных, нмоль/л	29,6 [22,4—41,4]	26,5 [21,1—35,1]	1765,0	0,229
25(OH)D в пуповинной крови новорожденных, нмоль/л	29,9 [22,9—40,4]	29,8 [23,6—39,0]	2006,5	0,966

Таблица 4

Наиболее значимые корреляционные связи 25(OH)D в диадах «мать — дитя»

Анализируемая корреляционная связь	r	p
25(OH)D в сыворотке крови женщин с СД 1 vs 25(OH)D в пуповинной крови их новорожденных детей	0,617	<0,001
25(OH)D в сыворотке крови женщин без диабета vs 25(OH)D в пуповинной крови их новорожденных детей	0,562	<0,001
25(OH)D в сыворотке крови женщин с СД 1 vs 25(OH)D в пуповинной крови детей, рожденных с массой тела $\geq 4000 \text{ г}$ ($n=22$)	0,633	0,001
25(OH)D в сыворотке крови беременных без диабета vs 25(OH)D в пуповинной крови детей, рожденных с массой тела $\geq 4000 \text{ г}$ ($n=8$)	0,905	0,002
25(OH)D в сыворотке крови беременных СД 1 и прегравидарным ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ vs 25(OH)D в пуповинной крови новорожденных ($n=34$)	0,613	<0,001
25(OH)D в сыворотке крови беременных без диабета с ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ vs 25(OH)D в пуповинной крови новорожденных ($n=27$)	0,492	<0,05

рожденных крупновесными, также выявлены прямые корреляционные связи между содержанием 25(OH)D в пуповинной крови и в сыворотке крови матерей ($r=0,905$, $p=0,002$).

Считается, что низкодозовые добавки витамина D не позволяют устранить существующий дефицит. Так, результаты монгольских исследователей продемонстрировали неэффективность использования прегравидарных поливитаминных комплексов с низким содержанием витамина D (400 МЕ) для коррекции дефицитного состояния [28]. Для сравнения, Республика Беларусь располагается на 50° северной широты, а Монголия — на 46° , то есть географические координаты в плане широты схожи, что позволяет сопоставлять результаты.

Следовательно, актуальным является назначение более высоких доз витамина D с целью коррекции дефицита и профилактики осложнений беременности и родов, а также снижения неонатальной и постнатальной заболеваемости, что активно обсуждается в научной литературе. Оптимальным является прегравидарное устранение дефицита витамина D и поддержание его адекватного статуса в течение всей беременности.

Выводы

1. Уровень витамина D в диадах «мать — дитя» на фоне беременности с СД 1, родоразрешенных в осенне-зимний и весенний периоды, недостаточен и соответствует статусу дефицита.

2. Гиповитаминоз D диагностирован у большинства беременных женщин с СД 1, родоразрешенных в осенне-зимний и весенний периоды, и их новорожденных детей. Дефицит 25(OH)D выявлен у 83,3% беременных, недостаточность — у 15,3%. В пуповинной крови новорожденных, рожденных матерями с диабетом, дефицит 25(OH)D наблюдался у 86,1%, недостаточность — у 9,7%.

3. Достоверной разницы в обеспеченности витамином D по сравнению со здоровыми беременными и их новорожденными детьми не выявлено.

4. Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь уровней витамина D в диадах «мать — дитя» в сыворотке крови женщин и пуповинной крови их новорожденных ($r=0,617$, $p<0,001$ в Гр 1; $r=0,562$, $p<0,001$ в Гр 2).

5. У новорожденных, рожденных крупновесными к сроку гестации, прослежены прямые корреляционные связи между концентрациями 25(OH)D в пуповинной крови и в сыворотке крови матери ($r=0,633$, $p=0,001$ в Гр 1; $r=0,905$, $p=0,002$ в Гр 2).

6. Учитывая негативное влияние дефицита витамина D на течение беременности, состояние плода и новорожденного, необходимы как можно более ранняя диагностика, мониторинг и коррекция данного состояния адекватными дозами витамина D, оптимально на этапе прегравидарной подготовки с достижением уровня витамина D более 100 нмоль/л (40 нг/мл).

Контактная информация:

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 292-04-87.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. В. М., В. А. П.
Сбор информации и обработка материала: Т. Н. С.
Написание текста: Т. Н. С., В. А. П.
Редактирование текста: Т. В. М., В. А. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Beltagi M., Rowiesha M., Elmashad A. et al. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(1): 108—15. DOI: 10.1002/ppul.24552.
2. Figueiredo A. C. C., Cocate P. G., Adegboye A. R. A. et al. Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57(3): 1059—72. doi: 10.1007/s00394-017-1389-z. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28353072.
3. Dror D. K., King J. C., Durand D. J., Allen L. H. Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA. *J. Am. Diet Assoc.* 2011; 111(1): 111—6. doi: 10.1016/j.jada.2010.10.002. PMID: 21185972.
4. Halicioglu O., Aksit S., Koc F. et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26(1): 53—60. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01238.x. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22150708.
5. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br. J. Nutr.* 2013; 110: 1895—902. DOI: 10.1017/S0007114513001438.
6. Halicioglu O., Aksit S., Koc F., Akman S. A. et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012; 26(1): 53—60. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01238.x.
7. Мальцева Л. И., Полукеева А. С., Гарифуллова Ю. В. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. *Практическая медицина.* 2015; 1(86): 26—31.

8. Weinert L. S., Reichelt A. J., Schmitt L. R. et al. Serum vitamin D insufficiency is related to blood pressure in diabetic pregnancy. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27(10): 1316—20. doi: 10.1093/ajh/hpu043.
9. Zhang Y., Gong Y., Xue H. et al. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG.* 2018; 125(7): 784—93. DOI: 10.1111/1471-0528.15060.
10. Zhang C., Qiu C., Hu F.B. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008; 3(11): e3753. DOI: 10.1371/journal.pone.0003753.
11. Purswani J. M., Gala P., Dwarkanath P. et al. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17(1): 231. DOI: 10.1186/s12884-017-1408-3.
12. Qin L. L., Lu F. G., Yang S. H. et al. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2016; 8(5): 301. DOI: 10.3390/nu8050301.
13. Bodnar L. M., Klebanoff M. A., Germann A. D. et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 179(2): 168—76.
14. Hollis B. W., Wagner C. L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 453: 113—30. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039.
15. Li N., Wu H. M., Hang F. et al. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Brazil. J. Med. Biol. Res.* 2017; 50(11): 6527. doi: 10.1590/1414-431X20176527.
16. Мальцева Л. И., Васильева Э. Н., Денисова Т. Г. Витамин D и преэклампсия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016; 16(1): 79—83.
17. Mulligan M. L., Felton S. K., Riek A. E., Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(5): 429. e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002.
18. Eichenwald E. C., Hansen A. R., Stark A. R. et al. *Cloherly and Stark's Manual of neonatal care.* 8th ed. Wolters Kluwer; 2016: 1124.
19. Васильева Э. Н., Мальцева Л. И., Денисова Т. Г., Герасимова Л. И. Особенности состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности. *Казанский медицинский журнал.* 2017; 98(5): 691—6. DOI: 10.17750/KMJ2017-691.
20. Yilmaz B., Aygun C., Cetinoglu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(14): 1889—93. DOI: 10.1080/14767058.2017.1331430.
21. Zia Z., Hashemi Z., Moghtaderi M. et al. The effect of maternal vitamin D deficiency on increased risk for hyperbilirubinemia in term newborns. *Int. J. Pediatr.* 2020; 8(4): 11141—7. DOI: 10.22038/ijp.2019.42133.3548.
22. Ozdemir A. A., Cag Y. Neonatal vitamin D status and the risk of neonatal sepsis. *Pak. J. Med. Sci.* 2019; 35(2): 420—5. DOI: 10.12669/pjms.35.2.342.
23. Qin L. L., Lu F. G., Yang S. H. et al. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2016; 8(5): 301. DOI: 10.3390/nu8050301.
24. Onwuneme C., Martin F., McCarthy R. et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J. Pediatr.* 2015; 166(5): 1175—80. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.055.
25. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(4): 60—84. doi.org/10.14341/probl201662460-84.
26. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1911—30.
27. Скрипленок Т. Н., Мохорт Т. В., Прилуцкая В. А. Оценка обеспеченности витамином D и уровней некоторых адипоцитокинов у беременных с сахарным диабетом 1-го типа. *Рецепт.* 2021; 24(2): 159—72.
28. Enkhmaa D., Tanz L., Ganmaa D. et al. Randomized trial of three doses of vitamin D to reduce deficiency in pregnant Mongolian women. *EBioMedicine.* 2019; 39: 510—19. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.060.

REFERENCES

1. Al-Beltagi M., Rowiesha M., Elmashad A. et al. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(1): 108—15. DOI: 10.1002/ppul.24552.
2. Figueiredo A. C. C., Cocate P. G., Adegboye A. R. A. et al. Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57(3): 1059—72. doi: 10.1007/s00394-017-1389-z. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28353072.
3. Dror D. K., King J. C., Durand D. J., Allen L. H. Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA. *J. Am. Diet Assoc.* 2011; 111(1): 111—6. doi: 10.1016/j.jada.2010.10.002. PMID: 21185972.
4. Halicioglu O., Aksit S., Koc F. et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26(1): 53—60. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01238.x. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22150708.
5. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br. J. Nutr.* 2013; 110: 1895—902. DOI: 10.1017/S0007114513001438.
6. Halicioglu O., Aksit S., Koc F., Akman S. A. et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012; 26(1): 53—60. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01238.x.
7. Maltseva L. I., Polukeeva A. S., Garifullova Yu. V. The importance of vitamin D for women's health and reproductive potential. *Pract. medicine.* 2015; 1(86): 26—31. [(in Russian)]
8. Weinert L. S., Reichelt A. J., Schmitt L. R. et al. Serum vitamin D insufficiency is related to blood pressure in diabetic pregnancy. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27(10): 1316—20. doi: 10.1093/ajh/hpu043.
9. Zhang Y., Gong Y., Xue H. et al. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG.* 2018; 125(7): 784—93. DOI: 10.1111/1471-0528.15060.

10. Zhang C., Qiu C., Hu F.B. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2008; 3(11): e3753. DOI: 10.1371/journal.pone.0003753.
11. Purswani J. M., Gala P., Dwarkanath P. et al. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1): 231. DOI: 10.1186/s12884-017-1408-3.
12. Qin L. L., Lu F. G., Yang S. H. et al. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2016; 8(5): 301. DOI: 10.3390/nu8050301.
13. Bodnar L. M., Klebanoff M. A., Germann A. D. et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 179(2): 168—76.
14. Hollis B. W., Wagner C. L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 453: 113—30. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039.
15. Li N., Wu H. M., Hang F. et al. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Brazil. J. Med. Biol. Res.* 2017; 50(11): 6527. doi: 10.1590/1414-431X20176527.
16. Mal'tseva L. I., Vasil'eva E. N., Denisova T. G. Vitamin D and preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2016; 16(1): 79—83. [(in Russian)]
17. Mulligan M. L., Felton S. K., Riek A. E., Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(5): 429. e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002.
18. Eichenwald E. C., Hansen A. R., Stark A. R. et al. *Cloherly and Stark's Manual of neonatal care*. 8th ed. Wolters Kluwer; 2016: 1124.
19. Vasil'eva E. N., Mal'tseva L. I., Denisova T. G., Gerasimova L.I. Health features of newborns depending on vitamin d level of their mothers during pregnancy. *Kazan medical journal*. 2017; 98(5): 691—6. [(in Russian)] DOI: 10.17750/KMJ2017-691.
20. Yilmaz B., Aygun C., Cetinoglu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(14): 1889—93. DOI: 10.1080/14767058.2017.1331430.
21. Zia Z., Hashemi Z., Moghtaderi M. et al. The effect of maternal vitamin D deficiency on increased risk for hyperbilirubinemia in term newborns. *Int. J. Pediatr.* 2020; 8(4): 11141—7. DOI: 10.22038/ijp.2019.42133.3548.
22. Ozdemir A. A., Cag Y. Neonatal vitamin D status and the risk of neonatal sepsis. *Pak. J. Med. Sci.* 2019; 35(2): 420—5. DOI: 10.12669/pjms.35.2.342.
23. Qin L. L., Lu F. G., Yang S. H. et al. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2016; 8(5): 301. DOI: 10.3390/nu8050301.
24. Onwuneme C., Martin F., McCarthy R. et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J. Pediatr.* 2015; 166(5): 1175—80. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.055.
25. Pigarova E. A., Rozhinskaja L. Ja., Belaja Zh. E. i dr. Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62(4): 60—84. [(in Russian)] doi.org/10.14341/probl201662460-84.
26. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1911—30.
27. Skryplionak T. N., Mokhort T. V., Prylutskaya V. A. Assessment of vitamin D supply and levels of some adipocytokines in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Retsept*. 2021; 24(2): 159—72. [(in Russian)]
28. Enkhmaa D., Tanz L., Ganmaa D. et al. Randomized trial of three doses of vitamin D to reduce deficiency in pregnant Mongolian women. *EBioMedicine*. 2019; 39: 510—19. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.060.

Поступила 18.10.2021.

Принята к печати 29.10.2021.



¹М. И. ДЕГТЯРЕВА, ¹Л. А. КАЗЕКО, ²Ж. В. КОЛЯДИЧ, ²А. А. ЯКОВЕНКО, ²А. П. МЕЛЬНИК, ²А. А. ГОНЧАРИК

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА НА ФОНЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

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

Представлены клинические наблюдения различного течения орального мукозита у онкологических пациентов, находящихся на стационарном лечении для проведения лучевой терапии в радиологическом отделении № 2 РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

Описанные примеры отражают вариабельность клинической картины орального мукозита: от единичных эрозий и язв слизистой оболочки полости рта до сливных эрозивно-язвенных поражений, что необходимо учитывать при прогнозировании и разработке методов его медицинской профилактики и лечения.

Ключевые слова: оральный мукозит, лучевая терапия, лучевой эпителиит.

The article presents clinical cases of oral mucositis development in oncological patients undergoing inpatient treatment in the Radiological Department № 2 of State Institution “N. N. Alexandrov national cancer centre of Belarus” receiving radiation therapy.

The described clinical cases reflect the variability of the clinical picture of oral mucositis: from single ulcers and cankers to confluent erosive and ulcerative lesions, which must be taken into account while predicting and developing methods of its medical prevention and treatment.

Key words: oral mucositis, radiotherapy, radiation epithelitis.

HEALTHCARE. 2021; 1: 48—55.

A CLINICAL OBSERVATION OF ORAL MUCOSITIS ON THE BACKGROUND OF RADIOTHERAPY

M. I. Degtyareva, L. A. Kazeko, Zh. V. Kolyadich, A. A. Yakovenko, A. P. Melnik, A. A. Goncharik

В мире каждый год регистрируется более 600 000 случаев с впервые установленным диагнозом онкопатологии головы и шеи. Ежегодно от этих опухолей умирает более 250 000 человек. В Республике Беларусь в 2019 г. было выявлено 2530 новых случаев данной патологии, которые явились основной причиной летального исхода у 1334 человек. Ежегодный прирост онкологических заболеваний области головы и шеи составляет более 7% [1, 2].

Одним из основных методов лечения опухолей данной локализации является лучевая терапия — как в монотерапии, так и в комплексном подходе. Полный курс лучевого лечения составляет 70 Гр, продолжительность — от 5 до 7 нед [3]. В результате воздействия радиационного облучения возникает высокий риск развития различных осложнений, в том числе со стороны слизистой оболочки полости рта [4]. Отмечаются болезненность и гиперемия кожных покровов, алопеция в зоне облучения, симптомы интоксикации и др. Одним из наиболее часто встречающихся побочных эффектов при проведении лучевой терапии опухолей головы и шеи является оральный мукозит, представ-

ляющий собой эритематозное и язвенное поражение слизистой оболочки полости рта с выраженным болевым синдромом, дисфагией, ксеростомией и повышенной восприимчивостью к инфекциям, отягощающим его течение [5, 6]. Клинические проявления орального мукозита весьма разнообразны и зависят от анатомической области расположения опухоли, суммарной дозы облучения, проведения однокурсной химиолучевой терапии, стоматологического статуса пациента. Первыми признаками орального мукозита, как правило, являются гиперемия и отек слизистой оболочки полости рта, ощущение жжения, повышенная чувствительность к различным раздражителям (горячая, острая пища и др.). При прогрессировании на гиперемированной слизистой оболочке возникает эритема, которая приводит к образованию десквамативных очагов, появлению эрозий, изъязвлений и болезненных язв [7, 8].

Уменьшение тяжести клинических симптомов, пищевая поддержка, предупреждение и лечение вторичных инфекций относятся к основным методам медицинской профилактики и лечения орального мукозита [9].

Цель исследования — представить клинические случаи орального мукозита различной степени тяжести, отражающие вариабельность его клинической картины.

Материалы и методы

С марта по май 2021 г. под наблюдением находились 16 пациентов радиологического отделения № 2 РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова с онкопатологией в области головы и шеи. Противоопухолевое лечение осуществляли согласно стандартам лечения злокачественных новообразований (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.07.2018 № 60). Дистанционную лучевую терапию проводили на линейных ускорителях (Trylogy, Unique, Truebeam Stx) и гамма-терапевтической установке Theratron.

У всех пациентов, находившихся под наблюдением, в результате лучевой терапии развился оральный мукозит. Определение стоматологического статуса проводили согласно Клиническим протоколам диагностики и лечения стоматологических пациентов (взрослое население) на терапевтическом стоматологическом приеме (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 26.12.2011 № 1245), оно включало оценку твердых тканей зуба с использованием системы, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (КПУ, 2011), степени поражения тканей периодонта (КПИ, 1983) и уровня индивидуальной гигиены полости рта (ОИ-S, 1964). Важными клиническими признаками при оценке слизистой оболочки полости рта являлись цвет, влажность, отечность и структурные изменения, была дана детальная характеристика каждому элементу поражения. Степень тяжести орального мукозита определялась на основании классификации ВОЗ (таблица) [10].

Стоматологическое обследование пациентов было проведено в 3 этапа: при поступле-

нии на стационарное лечение до начала лучевой терапии, в середине курса и в день получения последней разовой дозы. Все изменения в ходе наблюдения фиксировались в стоматологической амбулаторной карте (форма 043/у-10) с обязательным фотографированием полости рта на каждом этапе наблюдения.

В статье приводятся клинические наблюдения течения орального мукозита, наиболее ярко демонстрирующие вариабельность его клинической картины.

Результаты и обсуждение

Клинический случай № 1. Пациент Л., мужчина, 62 года, поступил с диагнозом «рак вестибулярного и среднего отделов гортани, метастазы в лимфатические узлы шеи справа», Т3N1M0, III стадия (обоснование диагноза клинико-морфологическое). Жалобы при поступлении на осиплость голоса и боли в горле, наследственный анамнез не отягощен, вредные привычки отсутствуют, аллергические реакции на медикаментозные препараты не выявлены, из перенесенных заболеваний — простудные. Пациенту рекомендован курс лучевой терапии в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр, в суммарной очаговой дозе (СОД) — 70 Гр.

Данные объективного осмотра до начала лучевой терапии: кожные покровы чистые, слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, умеренно влажная, без патологических изменений, частичная вторичная адентия верхней челюсти, полная вторичная адентия нижней челюсти, пациенту ранее проведено ортопедическое лечение, имеются два съемных протеза, удовлетворяющих критериям качества.

При осмотре после подведения СОД 20 Гр видимых изменений слизистой оболочки полости рта выявлено не было (рис. 1).

После подведения СОД 40 Гр были отмечены незначительная гиперемия слизистой оболочки полости рта, ярко выраженная гиперемия

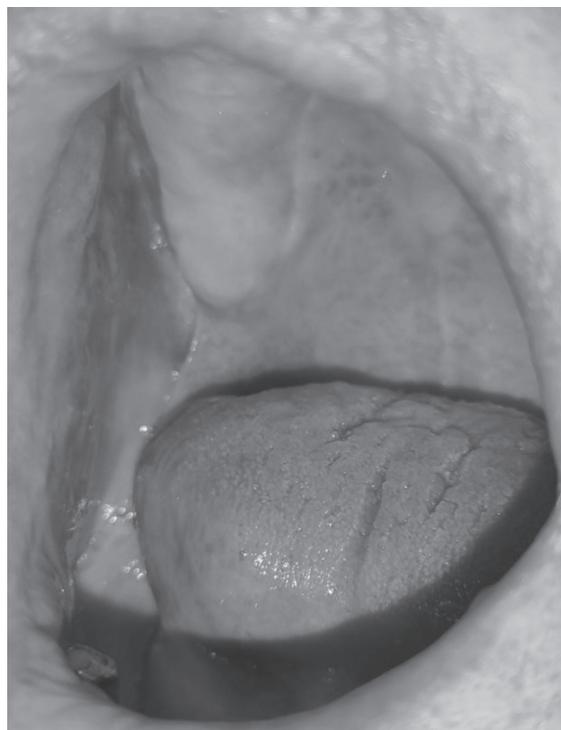
Оральный мукозит (ВОЗ, 2004)

Степень тяжести			
I	II	III	IV
Незначительная гиперемия и отечность СОПР Безболезненные единичные язвы	Болезненная эритема Наличие единичных язв Процесс употребления пищи безболезненный	Сильное изъязвление СОПР Невозможность употребления твердой пищи	Сильные боли Парентеральное питание

Примечание: СОПР — слизистая оболочка полости рта.

мягкого неба; слизистая оболочка языка без изменений, ксеростомия (рис. 2). При СОД 60 Гр при сохранении гиперемии всей слизистой оболочки полости рта появились небольшие единичные язвы в диаметре до 0,5 см, на языке отмечался желтый налет, выраженная ксеростомия.

При использовании СОД 70 Гр наблюдались язвы в диаметре до 0,7 см, склонные к слиянию, большое количество белого творожистого налета на языке, что может быть следствием присоединения грибковой инфекции (рис. 3).



а



б

Рис. 1. Состояние слизистой оболочки полости рта и языка у пациента Л. при использовании СОД 20 Гр: а — слизистая оболочка полости рта; б — слизистая оболочка языка



а



б

Рис. 2. Состояние слизистой оболочки полости рта и языка у пациента Л. при использовании СОД 40 Гр: а — слизистая оболочка полости рта; б — слизистая оболочка языка

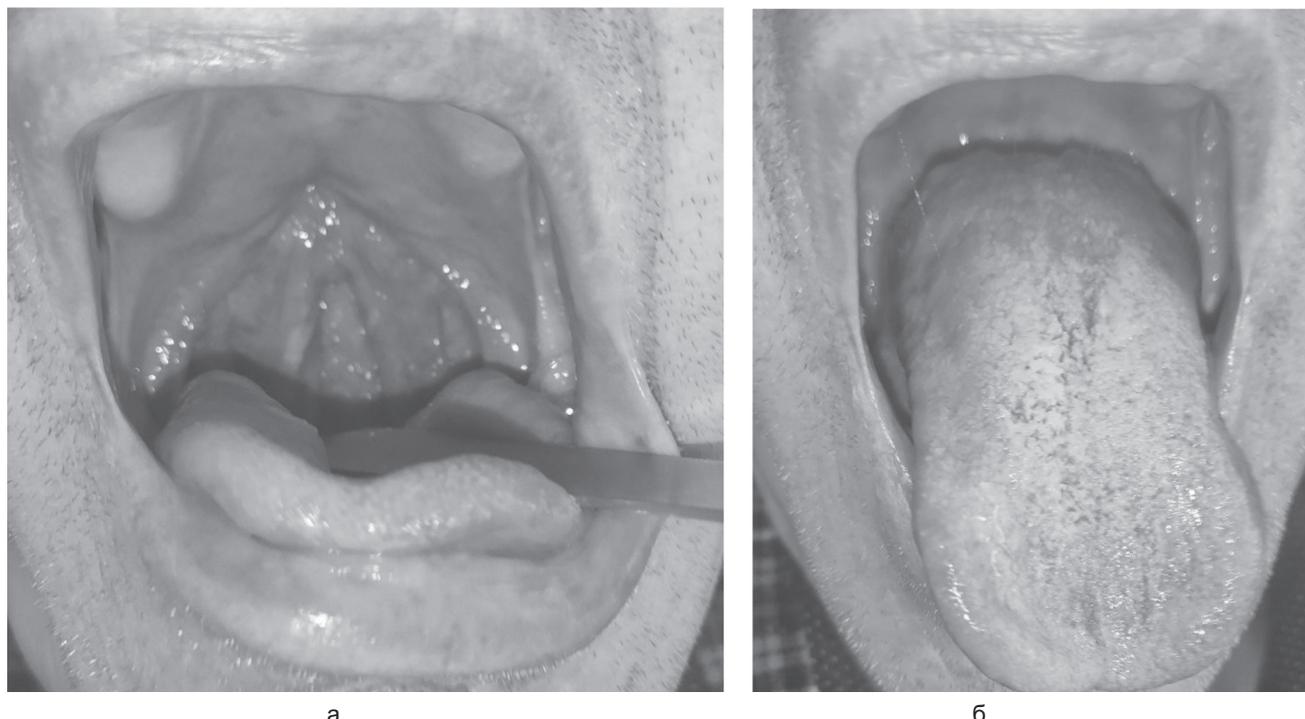


Рис. 3. Состояние слизистой оболочки полости рта и языка у пациента Л. при использовании СОД 70 Гр:
а — слизистая оболочка полости рта, б — слизистая оболочка языка

На основании клинического наблюдения и в соответствии с классификацией ВОЗ у пациента был диагностирован оральная мукозит II степени тяжести.

Клинический случай № 2. Пациент К., мужчина, 1955 г. р., поступил с диагнозом «рак левой небной миндалины с метастазами в лимфатические узлы шеи слева», T2N1M0, III стадия (обоснование диагноза клиничко-морфологическое). При поступлении жалоб не предъявлял. Наследственный анамнез не отягощен, стаж курения — более 30 лет, курит более 10 сигарет в день; аллергические реакции на медикаментозные препараты не выявлены, из перенесенных заболеваний — простудные. Пациенту рекомендован курс лучевой терапии в РОД 2 Гр, СОД 60 Гр.

Данные объективного осмотра до начала лучевой терапии: кожные покровы чистые, красная кайма губ, слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, умеренно влажные, без патологических изменений, тяжелая степень поражения тканей периодонта (индекс КПИ — 3,6), полная вторичная адентия верхней челюсти, пациенту ранее проведено ортопедическое лечение, имеется съемный протез на верхнюю челюсть (состояние хорошее), на нижней челюсти — два мостовидных протеза с цельнометаллическими коронками.

При СОД 20 Гр отмечались выраженные отек и гиперемия слизистой оболочки полости рта, эрозивно-язвенные очаговые поражения слизистой оболочки, покрытые белым псевдомембранозным налетом (рис. 4).

При подведении СОД более 50 Гр сохранялись выраженные отек и гиперемия всей слизистой оболочки полости рта, определялись множественные сливные поражения с явлениями



Рис. 4. Состояние слизистой оболочки полости рта и языка у пациента К. при использовании СОД 30 Гр

язвенно-некротического мукозита с выраженной ксеростомией и небольшим количеством бело-желтого налета на языке (рис. 5).

На основании клинического наблюдения и в соответствии с классификацией ВОЗ у пациента был диагностирован оральный мукозит III степени тяжести.

Клинический случай № 3. Пациент С., мужчина, 1966 г. р., поступил с диагнозом «рак тела языка справа», T2N0M0, II стадия (обоснование диагноза клинико-морфологическое), состояние после хирургического лечения. При поступлении жалоб не было. Наследственный анамнез не отягощен, стаж курения — более 20 лет, курит более 5 сигарет в день; аллергические реакции на медикаментозные препараты не выявлены, из перенесенных заболеваний — простудные. Рекомендовано продолжить курс лучевой терапии до СОД 60 Гр (ранее получил 28 Гр, лучевая терапия прервана в связи с COVID-19).

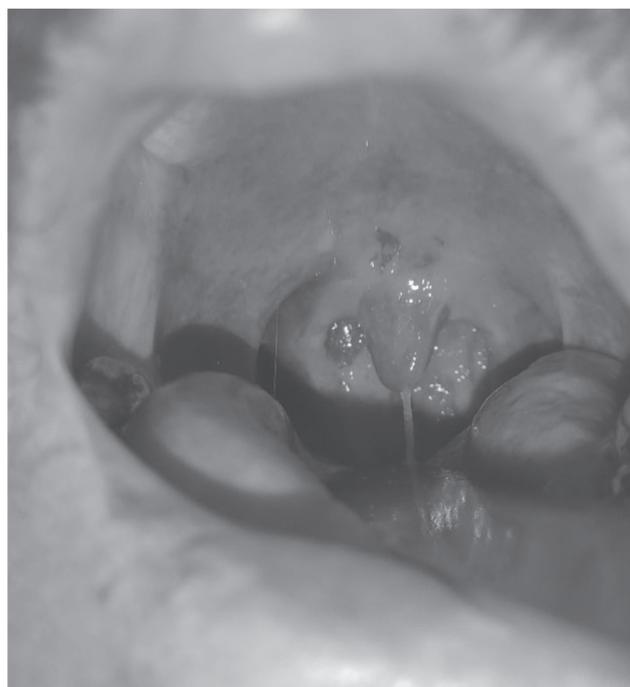
Данные объективного осмотра до начала лучевой терапии: кожные покровы чистые, красная кайма губ, слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, умеренно влажные, без патологических изменений, неудовлетворительная гигиена полости рта (индекс ОНI-S — 1,8); тяжелая степень поражения тканей периодонта (КПИ — 3,9), высокая интенсивность поражения твердых тканей зуба (КПУ — 25).

При использовании СОД 20 Гр наблюдались незначительная гиперемия слизистой оболочки полости рта и ксеростомия, при СОД 40 Гр были отмечены отек и гиперемия слизистой оболочки полости рта, выраженная гиперемия мягкого неба и явления ксеростомии, повышенная вязкость слюны (рис. 6).

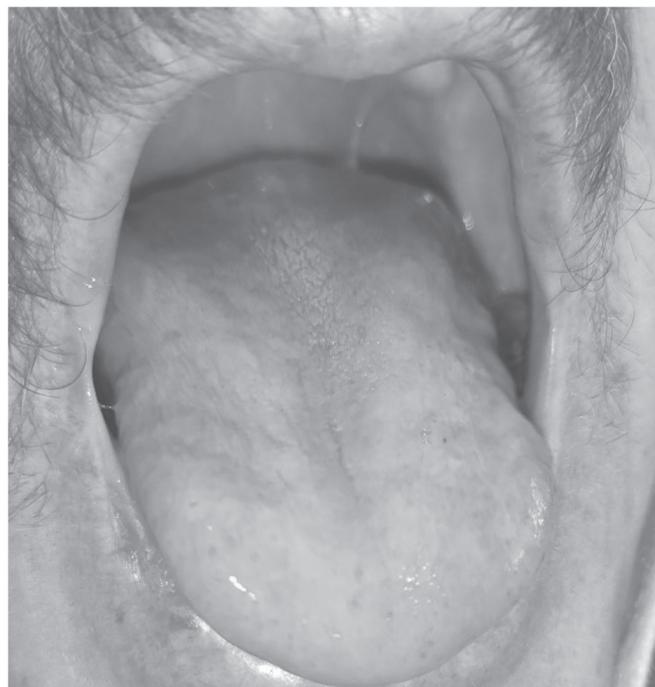
При СОД 60 Гр сохранялись ксеростомия и гиперемия слизистой оболочки полости рта, слизистые оболочки щек и твердого неба покрыты сливными эрозивно-язвенными элементами, определялись обширные очаги некроза десны (рис. 7).

На основании клинического наблюдения и в соответствии с классификацией ВОЗ у пациента был диагностирован оральный мукозит III степени тяжести.

Клинический случай № 4. Пациентка Х., женщина, 1956 г. р., поступила с диагнозом «рак боковой поверхности тела языка слева, метастазы в лимфатические узлы шеи слева. Болевой синдром», T3N1M0, III стадия (обоснование диагноза клинико-морфологическое). При поступлении предъявляла жалобы на сильные боли в ротовой полости. Наследственный анамнез не отягощен, вредные привычки отрицает; хронические заболевания — ишемическая болезнь сердца, полинейропатия, дисциркуляторная энцефалопатия неясного генеза;



а



б

Рис. 5. Состояние слизистой оболочки полости рта и языка у пациента К. при использовании СОД 68 Гр: а — слизистая оболочка полости рта; б — слизистая оболочка языка

аллергические реакции на медикаментозные препараты не выявлены. Рекомендован курс химиолучевой терапии в РОД 2 Гр, СОД 60 Гр, цисплатин 140 мг.



Рис. 6. Состояние слизистой оболочки полости рта и языка у пациента С. при использовании СОД 40 Гр

Данные объективного осмотра до начала лучевой терапии: кожные покровы чистые, красная кайма губ, слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, умеренно влажные, без патологических изменений, тяжелая степень поражения тканей периодонта (КПИ — 3,6), полная вторичная адентия верхней челюсти, ортопедическое лечение ранее не проводилось.

При осмотре после подведения СОД 20 Гр и 1 курса цисплатина были отмечены выраженная гиперемия всей слизистой оболочки полости рта, незначительные эрозивно-язвенные поражения, слизистая оболочка языка без изменений, ярко выраженная ксеростомия. При СОД 60 Гр и после проведения 2 курсов цисплатина отмечались выраженный отек и гиперемия слизистой оболочки полости рта, эрозивно-язвенные сливные поражения слизистых оболочек щек, языка, твердого и мягкого неба, выраженная ксеростомия, сухость красной каймы губ (рис. 8).

На основании клинического наблюдения и в соответствии с классификацией ВОЗ у пациентки был диагностирован оральная мукозит III степени тяжести.

Таким образом, представленные клинические наблюдения орального мукозита



а



б

Рис. 7. Состояние слизистой оболочки полости рта и языка у пациента С. при использовании СОД 60 Гр: а — десна; б — слизистая оболочка правой щеки

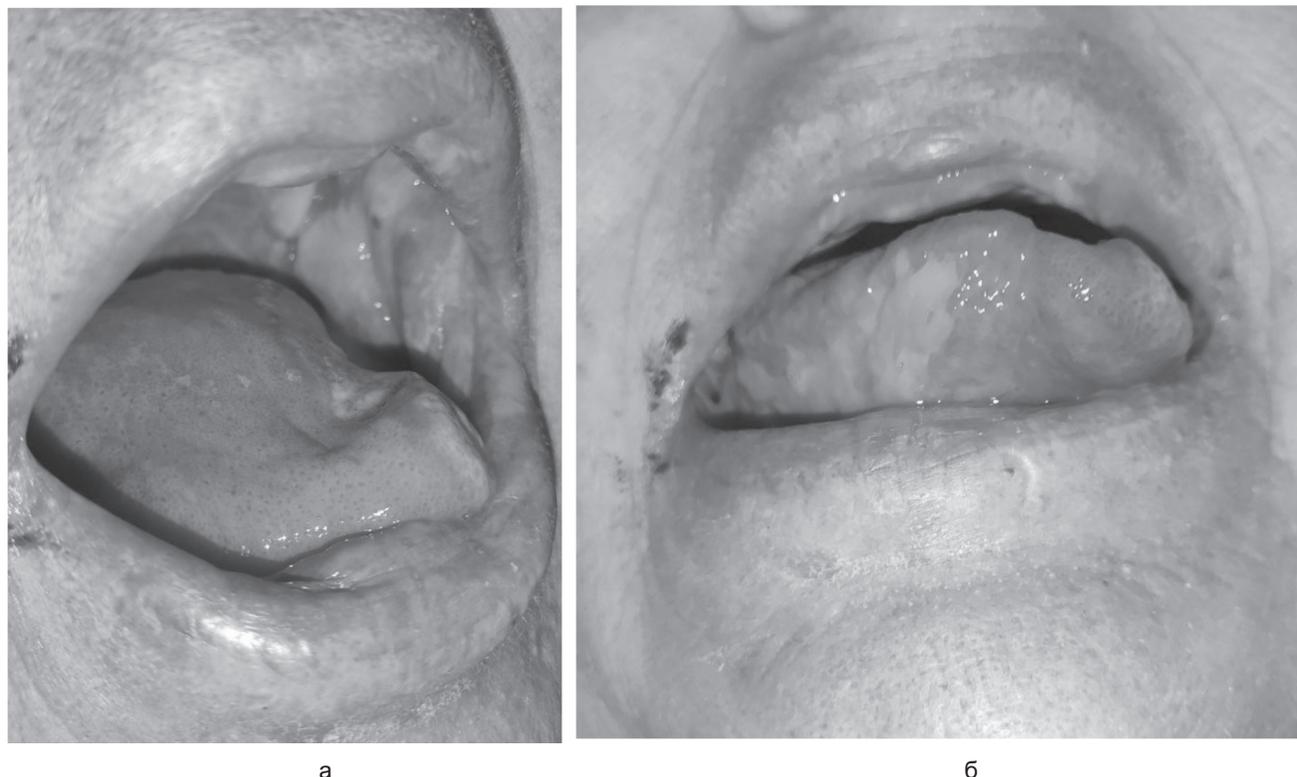


Рис. 8. Состояние слизистой оболочки полости рта и языка у пациентки X. при использовании СОД 60 Гр:
а — слизистая оболочка левой щеки; б — слизистая оболочка языка

свидетельствуют о вариабельности его клинической картины в зависимости от степени тяжести онкопатологии и полученной суммарной дозы облучения.

При СОД 40 Гр практически у всех пациентов наблюдаются симптомы орального мукозита в виде гиперемии и отека слизистой оболочки полости рта, при СОД 60 Гр — обширные сливные язвенно-некротические поражения слизистой оболочки полости рта с сильно выраженным болевым синдромом.

Например, в клиническом примере № 1 оральный мукозит II степени тяжести с присоединением грибковой инфекции развился только в период подведения СОД 70 Гр. Первые симптомы орального мукозита были отмечены при СОД 40 Гр, что свидетельствует о хорошо перенесенном лучевом лечении с сохранением целостности слизистой оболочки полости рта без развития язвенно-некротических процессов. В отличие от первого наблюдения, в клиническом примере № 2 оральный мукозит тяжелой степени появился уже при использовании СОД 30—40 Гр, первые клинические признаки отмечены при СОД 20 Гр, что свидетельствует о быстром развитии данного осложнения при подведении небольших сум-

марных доз. В клиническом примере № 3 тяжелый оральный мукозит был определен при подведении СОД 60 Гр с развитием некроза десны и обширных сливных язвенно-некротических поражений. Первые клинические симптомы были отмечены при СОД 20 Гр, однако, в отличие от второго наблюдения, с менее выраженной клинической картиной. В клиническом примере № 4 оральный мукозит тяжелой степени развился после курса химиолучевой терапии в СОД 60 Гр с введением двух курсов цисплатина: обширные язвенно-некротические поражения всей слизистой оболочки, выраженная ксеростомия, сухость красной каймы губ. У данной пациентки, в отличие от трех других клинических наблюдений, первые эрозивно-язвенные поражения были отмечены уже при СОД 20 Гр, что свидетельствует об агрессивности химиолучевой терапии.

Оральный мукозит является одним из ключевых осложнений в ходе проведения лучевой терапии опухолей головы и шеи, что диктует необходимость его тщательного изучения, разработки методов эффективной медицинской профилактики и лечения, внедрения их в практическое здравоохранение.

Контактная информация:

Дегтярева Марина Игоревна — ассистент 1-й кафедры терапевтической стоматологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 200-56-85.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. А. К., М. И. Д., Ж. В. К., А. А. Я.
Сбор и обработка материала: М. И. Д., Л. А. К., А. А. Г., А. П. М.
Статистическая обработка данных: М. И. Д.
Написание текста: Л. А. К., М. И. Д., Ж. В. К.
Редактирование текста: Л. А. К., Ж. В. К., А. А. Я., А. П. М., А. А. Г.

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. Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; 2020. 298 с.
2. Fitzmaurice C., Allen C., Barberet R. M. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 524—48. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
3. Mehta S. R., Suhag V., Semwal M., Sharma N. Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances. *Med. J. Armed Forces India.* 2010; 66: 158—62. doi: 10.1016/S0377-1237(10)80132-7.
4. NCCN Guidelines for patient: nasopharyngeal cancer, 2019. Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/all-patient.pdf>.
5. Langius J., Doornaert P., Spreeuwenberg M. et al. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. *Radiother. Oncol.* 2010; 97(1): 80—5.
6. Луцкая И. К. Язвенно-некротический стоматит у взрослых и детей: диагностика, лечение и профилактика. *Современная стоматология.* 2018; 2: 21—4.
7. Луцкая И. К. Профилактика патологических состояний слизистой оболочки полости рта у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне химио- и лучевой терапии. *Новое в стоматологии.* 2017; 1(221): 44—50.
8. Rosenberg A. J. W. P., Dieleman F. J. AB-profylaxe na radiotherapie in het hoofd-halsgebied [Prophylaxis with antibiotics after radiotherapy in the head and neck area]. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2019; 126(10): 507—11.
9. Геворков А. Р., Бойко А. В., Болотина Л. В., Шашков С. В. Особенности терапии сопровождения лучевого лече-

ния больных с опухолями головы и шеи. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2019; 8(4): 282—8.

10. Sonis S. T., Elting L. S., Keefe D. et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. *Cancer.* 2004; 100(S9): 1995—2025.

REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. i dr. Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2010—2019. Minsk: RNPTs OMR im. N. N. Aleksandrova; 2020. 298 s. [(in Russian)]
2. Fitzmaurice C., Allen C., Barberet R. M. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 524—48. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
3. Mehta S. R., Suhag V., Semwal M., Sharma N. Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances. *Med. J. Armed Forces India.* 2010; 66: 158—62. doi: 10.1016/S0377-1237(10)80132-7.
4. NCCN Guidelines for patient: nasopharyngeal cancer, 2019. Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/all-patient.pdf>.
5. Langius J., Doornaert P., Spreeuwenberg M. et al. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. *Radiother. Oncol.* 2010; 97(1): 80—5.
6. Lutsкая I. K. Ulcerative necrotic stomatitis in adults and children: diagnosis, treatment and prevention. *Sovremennaya stomatologiya.* 2018; 2: 21—4. [(in Russian)]
7. Lutsкая I. K. Prevention of pathological conditions of the oral mucosa in patients with cancer on the background of chemotherapy and radiotherapy. *Novoe v stomatologii.* 2017. 1(221): 44—50. [(in Russian)]
8. Rosenberg A. J. W. P., Dieleman F. J. AB-profylaxe na radiotherapie in het hoofd-halsgebied [Prophylaxis with antibiotics after radiotherapy in the head and neck area]. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2019; 126(10): 507—11.
9. Gevorkov A. R., Boyko A. V., Bolotina L. V., Shashkov S. V. Features of therapy accompanying radiatiotherapy of patients with head and neck tumors. *Onkologiya. Zhurnal im. P. A. Gertsena.* 2019; 8(4): 282—8. [(in Russian)]
10. Sonis S. T., Elting L. S., Keefe D. et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. *Cancer.* 2004; 100(S9): 1995—2025.

Поступила 15.10.2021.

Принята к печати 19.10.2021.



¹О. П. КЕЗЛЯ, ^{1,2}А. П. МАСЛОВ

ЖИЗНЬ И НАУЧНОЕ ТВОРЧЕСТВО АКАДЕМИКА А. В. РУЦКОГО (к 90-летию со дня рождения)

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,
²Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Освещены основные вехи научной деятельности, вклад в развитие здравоохранения и последипломного образования врачей в Беларуси академика НАН Беларуси, доктора медицинских наук, профессора, ректора Белорусского государственного института усовершенствования врачей, заведующего кафедрой травматологии и ортопедии А. В. Руцкого.

Ключевые слова: А. В. Руцкий, травматология и ортопедия, эндопротезирование суставов, онкоортопедия, последипломное медицинское образование, здравоохранение Беларуси.

The article highlights the milestones of scientific work of Prof. A.V. Rutskiy, Dr. of Med.Sc., Academician of the National Academy of Sciences, Rector of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the Chair of Traumatology and Orthopedics. His input in the development of healthcare and postgraduate education of medical doctors in Belarus is reflected in the manuscript.

Key words: A.V. Rutskiy, traumatology and orthopedics, replacement arthroplasty, oncoorthopedics, postgraduate medical studies, healthcare in Belarus.

HEALTHCARE. 2022; 1: 56—62.

LIFE AND SCIENTIFIC WORK OF ACADEMICIAN A.V. RUTSKIY (TO THE 90TH ANNIVERSARY)

O. P. Kezlya, A. P. Maslov

Выдающиеся личности формируются собственным трудом и его результатами

А. Эйнштейн

Академик Александр Владимирович Руцкий — человек, оставивший, несомненно, выдающийся след в отечественном здравоохранении и медицинской науке. Его вклад в развитие современной белорусской ортопедии и травматологии, становление системы последипломного образования и повышения квалификации врачей сложно переоценить. Своей любимой профессии — врачеванию, ортопедии и травматологии — он отдал 60 лет, оставаясь в ней до последних своих дней. Без малого 55 лет трудовой деятельности А. В. Руцкого были связаны с Белорусским государственным ордена Трудового Красного Знамени институтом усовершенствования врачей (БелГИУВ), затем — Белорусской медицинской академией последипломного образования (БелМАПО). Долгие, плодотворные годы в профессии позволили ярко проявиться замечательным качествам этого человека и в полной мере реализоваться как врачу, ученому, педагогу, руководителю.



А. В. Руцкий родился в д. Бартники Барановичского района Брестской области 27 января 1932 г. В 1949 г. окончил среднюю школу № 1 в г. Барановичи и, следуя за своей детской мечтой, поступил в Минский государственный медицинский институт, где всегда был в числе активистов не только в учебе, но и в спорте, художественной самодеятельности. Неординарные качества будущего блестящего хирурга были отмечены в характеристике студента 6-го курса руководителем субординатуры, главным хирургом 432-го госпиталя БВО: «Товарищ Руцкий А. В. проявил себя как хорошо теоретически подготовленный, интересующийся хирургией, товарищ. Быстро и легко усваивает новые сведения... вдумчив... Обладает хорошей оперативной техникой. Смел. Оценка работы — отлично. 10.04.1955».

Стремление посвятить свою жизнь ортопедии и травматологии привело молодого врача в клинику выдающегося отечественного ортопеда-травматолога, блестящего педагога, заслуженного деятеля науки БССР, профессора В. О. Маркса, что предопределило его дальнейшую судьбу. Профессора В. О. Маркса А. В. Руцкий почитал как Учителя всю свою жизнь. В. О. Маркс всегда был строг и требователен не только к начинающим врачам, но упорство и настойчивость молодого доктора в освоении трудной специальности, целый год работавшего в травматологической клинике бесплатно, так как не было должностных ставок, не остались незамеченными. В. О. Маркс быстро увидел в молодом враче талантливого хирурга и хорошего организатора. И в 1957 г. А. В. Руцкий становится ординатором ортопедо-травматологического отделения Минской областной клинической больницы (МОКБ), а уже в 1958 г. назначается заведующим того же отделения. В это же время профессор привлекает его к педагогической работе на курсах повышения квалификации травматологов-ортопедов. В течение всей жизни практическая работа ортопеда-травматолога А. В. Руцкого была связана с клиникой МОКБ и кафедрой травматологии и ортопедии БелГИУВ/БелМАПО. В 1961 г. А. В. Руцкий избирается ассистентом кафедры травматологии и ортопедии, в 1966 г. — доцентом, а в 1977 г. — профессором. С 1978 г. по 2004 г. он заведовал кафедрой травматологии и ортопедии БелГИУВ, а затем до своей кончины

трудился в должности профессора кафедры БелМАПО.

Важнейшим в жизни А.В.Руцкого стал 1966 г., когда Министерством здравоохранения СССР он был назначен ректором БелГИУВ. За годы работы в этой должности он успешно и плодотворно реализовал свой незаурядный организаторский талант. Именно в период его руководства учреждение достигло огромного авторитета и значения в системе последипломного образования врачей, которые сохраняются уже не одно десятилетие.

Много сил и энергии А. В. Руцкий отдал созданию творческого, плодотворно работающего коллектива. Скрупулезно подбирая кадры для вновь открываемых кафедр, он лично искал и приглашал со всей огромной страны на должности заведующих известных, высококвалифицированных специалистов, которые в дальнейшем сыграли большую роль в развитии различных направлений белорусской медицины, стали создателями и лидерами современных научных школ Беларуси. Ежегодно открывались все новые кафедры (2—3 в год, а в течение 1980 г. — 7 кафедр), разрабатывались учебные программы, методическое обеспечение учебного процесса, укреплялись кадрами существующие кафедры, расширялась их работа на различных клинических базах учреждений здравоохранения. А. В. Руцкий был инициатором организации 4 кафедр фармацевтического профиля для подготовки провизорских кадров, что закладывало основы формирования и последующего развития отечественного фармацевтического дела. За время его работы в должности ректора число кафедр в институте увеличилось с 18 до 52 (плюс 2 курса) в составе факультетов: хирургического, терапевтического, санитарно-гигиенического и фармацевтического, а затем и стоматологического, на которых трудились свыше 350 человек профессорско-преподавательского состава.

Благодаря особому вниманию ректора в БелГИУВ была создана должная материально-техническая база, способствующая планомерной подготовке научно-педагогических кадров системы последипломного медицинского образования, которая стала примером для других подобных учебных заведений страны. В кратчайшие сроки осенью 1966 г. при непосредственном личном участии ректора была



подготовлена строительная проектно-сметная документация и в 1972 г. введен в эксплуатацию учебно-лабораторный корпус по ул. Подлесной, 3, где разместились 7 теоретических кафедр, 4 кафедры фармации, Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ), администрация, актовый зал на 530 мест, библиотека с читальным залом. В 1980 г. рядом с этим корпусом и реконструированным старым общежитием на 400 мест было введено в эксплуатацию новое комфортабельное общежитие гостиничного типа на 540 мест, спортивно-оздоровительный комплекс с бассейном. В дальнейшем были построены еще два общежития квартирного типа по пер. Вузовский и в пос. Лесной Минского района. Это позволило значительно увеличить число врачей-слушателей курсов последипломного образования.

А. В. Руцкий хорошо понимал, что только интенсивное развитие научных исследований в институте и рост научного потенциала преподавателей — залог их профессионального уровня и, соответственно, качества подготовки врачей-специалистов. В 1972 г. по его инициативе была организована ЦНИЛ, переехавшая в 1987 г. в новое 4-этажное здание с вивариумом, оснащенное самым современным для того времени научным оборудованием, в пос. Лесной, строительства которого упорно добивался ректор. Проводилась большая работа по подготовке кадров высшей квалификации. Институт готовил в аспирантуре, докторантуре специалистов, которые пополняли профессорско-преподавательский состав вновь открывающихся кафедр, открывались специализированные советы по защите научных диссертаций. Количе-

ство преподавателей, имеющих ученые степени и звания, достигло 88%, что было самым высоким показателем среди всех медицинских вузов СССР. Формировались известные в республике научные школы. В начале 90-х годов в силу суверенизации республик бывшего СССР Беларусь была поставлена перед необходимостью решать вопросы подготовки практически всех узких специалистов собственными силами и возможностями, что было безболезненно осуществлено в связи с тщательной и заблаговременной работой руководства института по развитию отечественных специализированных клинических направлений. Результатом продуманной организационной работы ректора БелГИУВ явилось сохранение кадрового научно-педагогического потенциала института в условиях непростых социально-экономических реалий.

В 1990-е годы профессор А. В. Руцкий принял самое активное участие и мотивировал коллектив на работу по созданию системы аттестации медицинских кадров республики, уделяя большое внимание используемым и сейчас методикам разработки квалификационных программ и аттестационных тестов. На базе БелГИУВ была организована работа Республиканской аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Беларуси.

Усилиями А. В. Руцкого, вместе с возглавляемым им коллективом сотрудников-единомышленников, был создан крупнейший научно-методический центр последипломного образования врачей и провизоров, куда за опытом и знаниями приезжали специалисты со всей страны. Долгие годы, десятилетия БелГИУВ считался лучшим в СССР. Неслучайно именно здесь в июне 1973 г. было проведено Всесоюзное совещание Министров здравоохранения, ректоров и деканов всех институтов усовершенствования врачей по вопросам организации и методологии последипломного образования врачей. С уверенностью можно сказать, что значительная роль в становлении и развитии системы последипломного медицинского образования в СССР и Беларуси, не имеющей аналогов в мире и сейчас, принадлежит профессору А. В. Руцкому. Коллектив сотрудников БелГИУВ неоднократно был отмечен различными наградами Министерства здравоохранения республики и СССР, ЦК профсоюзов медицинских работников,

дважды был победителем социалистического соревнования среди медицинских вузов страны, награждался Переходящим Красным Знаменем, а в 1982 г. был награжден орденом Трудового Красного Знамени за успехи и достижения в работе.

Александр Владимирович был не только талантливым организатором здравоохранения и системы подготовки врачебных кадров. Отечественная школа ортопедов-травматологов, без сомнения, немыслима без фамилии академика А. В. Руцкого. Он известен как автор, идеолог и руководитель целого ряда оригинальных, концептуальных научных направлений в ортопедии и травматологии.

В начальном периоде творческой деятельности его научные интересы были сосредоточены на разработке методов диагностики и дифференцированного лечения внутри- и околосуставных переломов. В 1964 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Переломы верхнего конца плечевой кости и их лечение». Ценным вкладом в медицинскую науку явились исследования А. В. Руцкого, завершившиеся защитой докторской диссертации «Особенности клиники и лечения тяжелых и осложненных переломов области локтевого сустава у детей» в 1975 г. в Киеве. В исследовании впервые изучены особенности патофизиологии переломов области локтевого сустава, разработана их клиническая классификация, позволяющая определить степень тяжести перелома и метод рационального лечения, установлены причины возникновения возможных осложнений, пути их профилактики, в том числе неоправданных деформаций.

Диапазон научных интересов профессора А. В. Руцкого охватывал различные аспекты травматологии и ортопедии. Им предложены оригинальные методы эффективного лечения повреждений опорно-двигательного аппарата: метод скелетного вытяжения при раздробленных переломах дистального конца лучевой кости, застарелых вывихах плеча, при травматическом спондилолистезе, методика проведения трехлопастного гвоздя при переломах шейки бедренной кости, костная аутопластика при тяжелых медиальных переломах шейки бедра, первичная аутопластика при повреждениях кисти и предплечья, инструментарий для сухожильной пластики при повреждении сухожилий кисти и многие др. В 1970 г. А. В. Руцкий опубликовал

монографию «Постоянное вытяжение в травматологии и ортопедии», до настоящего времени представляющую практический интерес.

Фундаментальные разработки, проведенные в 1970-е годы прошлого века впервые в СССР, связанные с исследованиями тканевого кровотока и обменных процессов при повреждениях и заболеваниях костей и суставов радиоизотопными методами, позволили определить дифференциально-диагностические критерии состояния минерального обмена в костях при переломах, дегенеративно-дистрофических и диспластических заболеваниях. В частности, эти данные используются в диагностике и при выборе метода лечения при коксартрозе, аваскулярном некрозе головки бедренной кости и других заболеваниях. Большое теоретическое и практическое значение имеют дифференциально-диагностические и количественные критерии оценки жизнеспособности головки бедренной кости при переломах ее шейки, состояния репаративного остеогенеза при аваскулярном некрозе, коксартрозе, воспалительных процессах, разработанные А. В. Руцким по результатам проведения динамической ангиоцинтиграфии, позволяющие рационально подходить к выбору метода лечения.

Под руководством А. В. Руцкого в клинике травматологии и ортопедии изучались вопросы профилактики и лечения гнойно-септических осложнений при повреждениях конечностей у пациентов с тяжелой соматической патологией, ожогами, вопросы патогенеза и диагностики врожденного вывиха бедра, реплантации отчлененных сегментов конечностей, протезирования конечностей после тяжелых инвалидирующих операций и др. В ряде работ отражены аспекты организации травматологической помощи населению и профилактики травматизма, организации и методологии последипломного образования врачей и другие проблемы. Широкой известностью пользуется опубликованная совместно с профессором И. Н. Гришиным в 1985 г. монография «Повреждения магистральных кровеносных сосудов», являющаяся оригинальным трудом, освещающим важные практические аспекты хирургии сосудов. За цикл работ по разработке и внедрению в практику сосудистой хирургии новых методов диагностики и лечения профессор А. В. Руцкий с группой коллег в 1992 г. удостоен Государственной премии Республики Беларусь.

Для ученого всегда было характерно стремление к инновациям в своей специальности. Еще в 1972 г. А. В. Руцкий добился приобретения в клинику кафедры травматологии и ортопедии операционного рентгенаппарата с электронно-оптическим преобразователем, без которого сегодня трудно представить работу травматолога. Профессор А. В. Руцкий впервые в Беларуси в марте 1976 г. в МОКБ выполнил операцию переднего спондилодеза при нестабильном дегенеративно-дистрофичном спондилоартрозе поясничного отдела позвоночника. Совместно с академиком РАМН, НАН и АМН Украины А. А. Коржем он подготовил рукопись большого труда по патологии позвоночника. Активное научно-практическое развитие в клинике А. В. Руцкого получил метод артроскопии, существенно расширивший диагностические и лечебные возможности врача-травматолога.



Для профессора А. В. Руцкого были интересны вопросы врожденной и наследственной патологии скелета, детской ортопедической патологии. Он является одним из соавторов фундаментального руководства «Тератология человека» (1971, 1991). Аспекты сложной для лечения и диагностики патологии отражены в подготовленных совместно с профессором Г. Г. Шанько монографиях: «Неврология детского возраста» (1990), «Энциклопедия детского невролога» (1993), «Нейро-ортопедические и ортопедо-неврологические синдромы у детей и подростков» (1998), что способствовало развитию нового направления в детской ортопедии и неврологии.

С 1987 г. им, а затем его учениками, выполняются операции по аллопластическому замещению обширных костных дефектов при удалении злокачественных новообразований костей, что положило начало онкоортопедии в Беларуси. В 2000 г. при непосредственном участии

А. В. Руцкого в Республиканском детском онкологическом центре были внедрены операции по возмещению обширных костных мягкотканых дефектов с применением уже современных мегаэндопротезов, что позволило сохранить функцию оперированной конечности у детей при саркомах костей. В настоящее время онкоортопедическое направление успешно реализуется и совершенствуется его учениками.

Особое место среди научных интересов профессора А. В. Руцкого занимали вопросы эндопротезирования крупных суставов. Тотальное эндопротезирование в настоящее время является безальтернативным методом лечения на определенном этапе дегенеративно-дистрофических заболеваний и последствий тяжелых повреждений суставов. У истоков медицинского решения этой сложной проблемы, имеющей большую социально-экономическую значимость, в условиях нашей страны стоит академик А. В. Руцкий. Результатом многолетних исследований ученого явилось создание и практическое внедрение бесцементного двухполюсного эндопротеза тазобедренного сустава собственной конструкции, а также набора инструментария для проведения операции эндопротезирования. В основе предложенной им конструкции эндопротеза лежит принцип первично-стабильной фиксации компонентов протеза с последующей остеоинтеграцией. В июле 1996 г. Александр Владимирович имплантировал первый отечественный эндопротез тазобедренного сустава в ортопедо-травматологическом отделении МОКБ. Экспериментальные и клинические исследования протеза показали его высокую надежность, соответствие мировым стандартам и конкурентоспособность, что подтверждено получением ряда патентов Российской Федерации (1994), Республики Беларусь (2005, 2006), Евразийских патентов (2007, 2012), Международного сертификата «СЕ» (2005). Организация в 1997 г. серийного производства отечественного эндопротеза в Республике Беларусь при активном участии автора позволила в значительной степени решить проблему импортозамещения в этой области ортопедии, и страна получила изделие, занявшее достойное место в отечественной медицине и международной ортопедии и травматологии. Эндопротез получил признание не только среди специалистов Беларуси. В городах России — Санкт-Петербурге, Кургане,

Екатеринбурге, в Иране, Ираке, Индии профессором А. В. Руцким был проведен ряд показательных операций по имплантации белорусского эндопротеза.

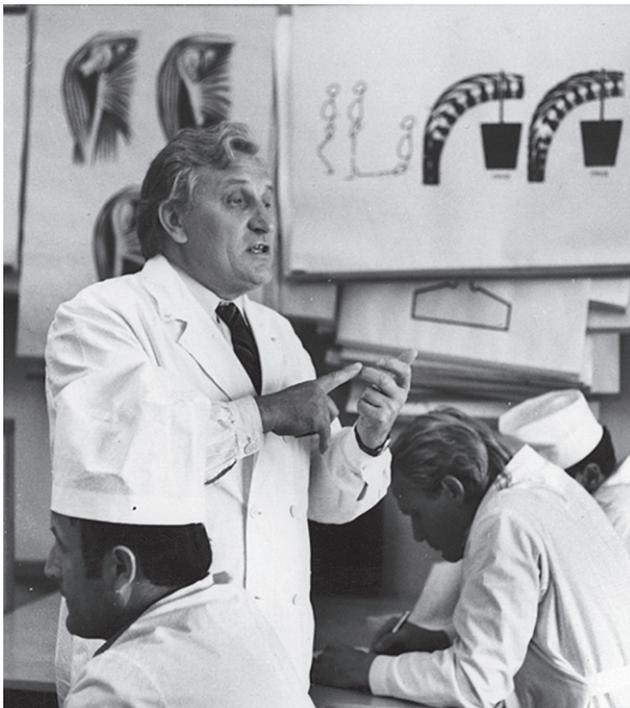
Как представитель ортопедов-травматологов республики профессор часто выступал с научными докладами на многочисленных конгрессах в СССР, России, Эстонии, Литве, Украине, Азербайджане, Молдове, Канаде, Италии, Испании, Ираке, Иране, Китае, Индии, участвовал в Днях белорусской науки в Сирии в 2001 г. и других форумах. А. В. Руцкий — автор около 290 научных публикаций, 19 патентов и авторских свидетельств. Учениками профессора, которые стали известными и высокопрофессиональными специалистами в области ортопедии и травматологии, выполнено 17 кандидатских и 4 докторские диссертации.

Отдавая много сил административной и организационной деятельности на посту руководителя крупного медицинского учебного заведения, академик А. В. Руцкий ни на один день не оставлял педагогическую и клиническую работу. Имея огромный клинический опыт, обладая глубокими теоретическими и практическими знаниями в своей специальности, в совершенстве владея широчайшим диапазоном ортопедических вмешательств, он брался за самые сложные и рискованные операции, не оставлял операционную до последнего года жизни. Его лекции, клинические разборы отлича-

лись логичностью, были насыщены современной информацией. Он всегда ярко, подробно и интересно, доступно и наглядно излагал важный для практических врачей материал. Проводимые им обходы и консультации являлись школой высокого профессионального мастерства, примером врачебной этики во взаимоотношениях с коллегами и пациентами. Учил никогда не спешить с постановкой диагноза, досконально не изучив клинические проявления заболевания, механизм травмы, особое значение придавал анамнезу, правилам обследования ортопедического больного. Для врача-практика всегда будут полезны подготовленные профессором А. В. Руцким справочные руководства: «Техника выполнения хирургических операций» (1985), «Топографическая анатомия и оперативная хирургия верхней конечности» (1987), «Оперативная хирургия и топографическая анатомия нижней конечности и позвоночника» (1987, 1993), «Справочник по детской хирургии» (1980). Им подготовлен раздел «Заболевания и повреждения опорно-двигательного аппарата» в «Справочнике врача общей практики» (1995). Изданный в 1987 г. в соавторстве с академиком А. Н. Михайловым «Рентгенологический атлас» в 2 томах, явился важнейшим вкладом в отечественную медицинскую литературу и быстро стал библиографической редкостью. Это было первое в СССР академическое издание, в котором дана полная клинико-рентгенологическая характеристика всех основных заболеваний и пороков развития опорно-двигательного аппарата человека. Сотни врачей ортопедов-травматологов могут считать себя его учениками.

За вклад в развитие медицинской науки и практики, подготовку медицинских кадров в 1982 г. профессору А. В. Руцкому присвоено звание заслуженного деятеля науки БССР. В 1991 г. А. В. Руцкий избран членом-корреспондентом, а в 2003 г. — академиком НАН Беларуси. В 1999 г. избран академиком Белорусской академии медицинских наук. В 2002 г. — Почетным академиком БелМАПО (диплом № 1), в 2012 г. Советом БелМАПО ему присуждено звание «Почетный профессор» (диплом № 0001).

На протяжении всей трудовой деятельности профессор А. В. Руцкий вел большую общественную работу — от председателя месткома профсоюза БелГИУВ (1962—1965) до президента



Белорусской ассоциации ортопедов-травматологов (1996—2000). Являлся членом Правления Всесоюзного общества травматологов и ортопедов, членом Проблемной комиссии при АМН СССР «Травматизм; научные основы травматолого-ортопедической помощи». В течение многих лет являлся председателем Специализированного совета по защите диссертаций «Хирургия. Урология», членом Совета по защите диссертаций РНПЦ травматологии и ортопедии, Республиканской аттестационной комиссии, Президиума ВАК республики по присуждению ученых степеней и присвоению ученых званий, УМС МЗ Республики Беларусь. Входил в состав редакционных советов журналов: «Медицина», «Здравоохранение Белоруссии», «Инновационные технологии в медицине».

Академик А. В. Руцкий отмечен правительственными и общественными наградами: орденами Трудового Красного Знамени (1971), Дружбы народов (1981), медалями «За доблестный труд» (1970), «Ветеран труда» (1988), многочисленными почетными грамотами и дипломами СССР и Беларуси. В 2002 г. награжден медалью и Грамотой Патриарха Московского и Всея Руси Алексия II «За жертвенное служение». А. В. Руцкий умер 16 марта 2015 г. после тяжелой болезни. Похоронен на Восточном кладбище в г. Минске.

Многие, очень многие люди о времени работы рядом с Александром Владимировичем сейчас говорят одни и те же слова: «Это был самый яркий и счастливый период в жизни». Он сам был генератором идей и активно поддерживал прогрессивные предложения коллег. Огромному числу людей он дал путевку в профессиональную жизнь, вывел на научную творческую дорожку, создавая условия для профессио-

нального роста. Умение объединять людей, создавая дух сотрудничества и мотивируя на коллективную работу, невероятная работоспособность, требовательность, высочайшее чувство ответственности, интуиция и мудрая проницательность, демократизм и простота в общении, юмор и большая человеческая доброта — таким помнят Александра Владимировича близкие, коллеги, ученики, друзья и земляки, многочисленные пациенты, все, кто имел честь работать и жить рядом с ним, сохранив глубокое, искреннее уважение к нему и по сей день.

В 2018 г. по инициативе работников МОКБ и сотрудников кафедры травматологии и ортопедии БелМАПО площадь в медицинском поселке Лесной Минского района названа в честь академика Александра Владимировича Руцкого.

Контактная информация:

Кезля Олег Петрович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.
ул. П. Бровки, 3., к. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 265-24-12.

Конфликт интересов отсутствует.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Александр Владимирович Руцкий (к 70-летию со дня рождения). *Мед. новости*. 2002; 1: 83—6.
2. Богданова А. Академик Александр Руцкий. *Мед. вестник*. 2013; 3: 8—9; 4: 8—9; 5: 8—9.
3. Толковый словарь Александра Руцкого. Записала А. Богданова. *Мед. вестник*. 2013; 49: 8—9.
4. Ломсадзе Л. Хорошего доктора узнаешь по азарту. *Белая вежа*. 2016; 2: 138—48.
5. Очерки истории травматологии и ортопедии в Беларуси. Сост.: Т. А. Руцкая, А. П. Маслов. Минск: Зорны Верасок; 2017. 146 с.
6. Герасименко М. А. и др. А. В. Руцкий — врач, ученый, педагог, руководитель. *Здравоохранение*. 2017; 2: 58—66.

Поступила 15.10.2021.

Принята к печати 18.10.2021.



Выдающийся хирург Н. И. Пирогов прославился не только в области медицины, но и заслужил признание как прогрессивный реформатор народного образования. В педагогику он вошел статьей «Вопросы жизни», которая сразу же вызвала большой общественный интерес. «Историческая заслуга Н. И. Пирогова как автора «Вопросов жизни» состоит в том, что он пробудил спавшую у нас педагогическую мысль» (К. Д. Ушинский). Свою педагогику Николай Иванович называл «духовно-нравственной», решительно осуждал сословную направленность и раннюю специализацию образования, добивался, чтобы школа готовила, прежде всего, нравственного, широко образованного человека. Подчеркивал, что гуманитарные дисциплины столь же важны, как и естественные, потому что «касаются самой важной духовно-нравственной стороны нашей жизни». Именно воспитание человека, по его мнению, должно определять конструкцию и быть главной целью всего образовательного процесса. В этом он руководствовался своим кредо — «ищи быть и будь человеком». Статья «Вопросы жизни» была вызовом имеющейся системе просвещения, способствовала развитию общественно-педагогического движения и оказала большое влияние на школьную реформу. Благодаря Н. И. Пирогову вопросы воспитания и образования были подняты до уровня важнейшей общественной задачи, а педагогика направлена на решение насущных социальных проблем.

Духовно-нравственная педагогика Н. И. Пирогова не утратила своего значения и в настоящее время. Более того, в связи с дифференциацией и специализацией наук значение гуманитарного знания возрастает. Только нравственно сформированный, имеющий твердую жизненную позицию человек способен воспитать себя как свободную личность, противостоять порокам современного общества и бороться со злом.

Надеемся, публикация статьи «Вопросы жизни» откроет читателям еще одну сторону многогранной деятельности Николая Ивановича Пирогова и поможет оценить его талант педагога-мыслителя.

Редколлегия

Н. И. ПИРОГОВ

ВОПРОСЫ ЖИЗНИ

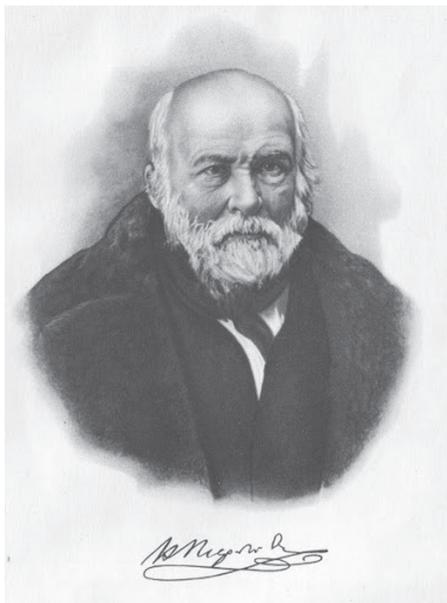
К чему вы готовите вашего сына? — кто-то спросил меня.

Быть человеком, — ответил я.

Разве вы не знаете, — сказал спросивший, — что людей собственно нет на свете; это одно отвлечение, вовсе не нужное для нашего общества.

Нам необходимы негоцианты, солдаты, механики, моряки, врачи, юристы, а не люди.

Правда это или нет?



Мы живем, как всем известно, в XIX веке, «по преимуществу», практическом. Несмотря на все наше уважение к неоспоримым достоинствам реализма настоящего времени, нельзя, однако же, не согласиться, что древность как-то более дорожила нравственной натурой человека. Правительства в древности оставляли школы без надзора и считали себя не вправе вмешиваться в учения мудрецов. Каждый из учеников мог пролагать впоследствии новые пути и образовать новые школы; только жрецы, тираны и zeloty от времени до времени выгоняли, сжигали и отравляли философов, если их учения уже слишком противоречили поверьям господствующей религии; да и это делалось по интригам партий и каст.

Язычество древних, не озаренное светом истинной веры, заблуждалось; но заблуждалось, следуя принятым и последовательно проведенным убеждениям. Если эпикуреец утопал в чувственных наслаждениях, то он делал это, основываясь хотя и на ложно понятом учении школы, утверждавшей, что «искать по возможности наслаждения и избегать неприятного — значит быть мудрым». Если стоик делался самоубийцей, то это случалось от стремления к добродетели и идеалу высшего совершенства. Даже кажущаяся непоследовательность в поступках скептика извиняется учением школы, проповедовавшей, что «ничего нет верного на свете и что даже сомнение сомнительно». В самых грубых заблуждениях языческой древности, основанных всегда на известных нравственно-религиозных началах и убеждениях, проявляется все-таки самый существенный атрибут духовной природы человека — стремление разрешить вопрос жизни о цели бытия.

Правда, и в древности случалось, точно так же, как и у нас, что были люди, не задававшие себе никаких вопросов при вступлении в жизнь. Но сюда относились и относятся только два рода людей. Во-первых, те, которые получили от природы жалкую привилегию на идиотизм. Во-вторых, те, которые подобно планетам, получив однажды толчок, двигаются по силе инерции в данном им направлении. Оба эти рода, конечно, не принадлежат к исключениям, но и не могут служить правилами.

Учение Спасителя, разрушив хаос нравственного произвола, указало человечеству прямой путь, определило и цель, и средоточие житейских стремлений. Найдя в Откровении самый главный вопрос жизни — о цели нашего бытия — разрешенным, казалось бы, человечество ничего другого не должно делать, как следовать с убеждением и верой по определенной стезе. Но протекли столетия, а все осталось «яко же бо бысть во дни Ноевы» (Матф., гл. XXIV, 37).

К счастью еще, что наше общество успело организовать, что оно для большей массы людей само, без их сознания, задает и решает вопросы жизни и дает этой массе, пользуясь силой ее инерции, известное направление, которое оно считает лучшим для своего благосостояния. Несмотря, однако, на преобладающую в массе силу инерции, у каждого из нас осталось еще столько внутренней самостоятельно-

сти, чтобы напомнить нам, что мы, живя в обществе и для общества, живем еще и сами собой и в самих себе. Но, узнав по инстинкту или по опыту, что общество приняло известное направление, нам все-таки ничего не остается более делать, как согласовать проявления нашей самостоятельности как можно лучше с направлением общества. Без этого мы или разладим с обществом и будем терпеть и бедствовать, или основы общества начнут колебаться и разрушаться.

Итак, как бы ни была велика масса людей, следующих бессознательно данному обществом направлению, как бы мы все ни старались для собственного блага приспособлять свою самостоятельность к этому направлению, всегда останется еще много таких из нас, которые сохраняют довольно сознания, чтобы вникнуть в нравственный свой быт и задать себе вопросы: в чем состоит цель нашей жизни? Какое наше назначение? К чему мы призваны? Чего должны искать мы?

Как мы принадлежим к последователям христианского учения, то, казалось бы, что воспитание должно нам класть в рот ответы. Но это предположение возможно только при двух условиях: во-первых, если воспитание приноровлено к различным способностям и темпераменту каждого, то развивая, то обуздывая их; во-вторых, если нравственные основы и направление общества, в котором мы живем, совершенно соответствуют направлению, сообщаемому нам воспитанием. Первое условие необходимо, потому что врожденные склонности и темперамент каждого подсказывают ему, впадет и невпадет, что он должен делать и к чему стремиться. Второе условие необходимо, потому что без него, какое бы направление ни было нам дано воспитанием, мы, видя, что поступки общества не соответствуют этому направлению, непременно удалимся от него и собьемся с пути.

Но, к сожалению, наше воспитание не достигает предлагаемой цели, потому что: во-первых, наши склонности и темпераменты не только слишком разнообразны, но еще и развиваются в различное время; воспитание же наше, вообще однообразное, начинается и оканчивается для большей части из нас в одни и те же периоды жизни. Итак, если воспитание, начавшись для меня слишком поздно, не будет соответствовать склонностям и темпераменту, развившим-

ся у меня слишком рано, то, как бы и что бы оно мне ни говорило о цели жизни и моем назначении, мои рано развившиеся склонности и темперамент будут мне все-таки нашептывать другое. От этого сбивчивость, разлад и произвол. Во-вторых, талантливые, проникательные и добросовестные воспитатели так же редки, как и проникательные врачи, талантливые художники и даровитые законодатели. Число их не соответствует массе людей, требующих воспитания.

Не в этом, однако же, еще главная беда. Будь воспитание наше, со всеми его несовершенствами, хотя бы равномерно только приноровлено к развитию наших склонностей, то после мы сами, чутьем, еще могли бы решить основные вопросы жизни. Добро и зло вообще довольно уравновешены в нас. Поэтому нет никакой причины думать, чтобы наши врожденные склонности, даже и мало развитые воспитанием, влекли бы нас более к худому, нежели к хорошему. А законы хорошо устроенного общества, вселяя в нас доверенность к правосудию и прозорливости правителей, могли бы устранить и последнее влечение ко злу. Но вот главная беда. Самые существенные основы нашего воспитания находятся в совершенном разладе с направлением, которому следует общество.

Вспомним еще раз, что мы христиане, и следовательно, главной основой нашего воспитания служит и должно служить Откровение. Все мы с нашего детства не напрасно же ознакомлены с мыслью о загробной жизни, все мы не напрасно же должны считать настоящее приготовлением к будущему. Вникая же в существующее направление нашего общества, мы не находим в его действиях ни малейшего следа этой мысли. Во всех обнаруживаниях по крайней мере жизни практической и даже отчасти и умственной мы находим резко выраженное, материальное, почти торговое стремление, основанием которому служит идея о счастье и наслаждениях в жизни здешней. Выступая из школы в свет, что находим мы, воспитанные в духе христианского учения? Мы видим то же самое разделение общества на толпы, которое было и во времена паганизма, с тем отличием, что языческие увлекались разнородными, нравственно-религиозными убеждениями различных школ и действовали, следуя этим началам, последовательно; а наши действуют по взглядам на жизнь, произвольно ими принятым и вовсе

не согласным с религиозными основами воспитания, или вовсе без всяких взглядов.

Мы видим другие толпы, несравненно меньшие по объему, увлекаемые, хотя также, более или менее, по направлению огромной массы, но следующие уже различным взглядам на жизнь, стараясь, то противоборствовать этому увлечению, то оправдать пред собой слабость и недостаток энергии. Взглядов, которым следуют толпы, наберется много. Разобрав, нетрудно убедиться, что в них отзываются те же начала эпикуреизма, пирронизма, цинизма, платонизма, эклектизма, которые руководствовали и поступками языческого общества, но лишённые корня, безжизненные и в разладе с вечными истинами, перенесенными в наш мир воплощенным словом.

Вот, например, первый взгляд — очень простой и привлекательный. Не размышляйте, не толкуйте о том, что необъяснимо. Это по малой мере лишь потеря одного времени. Можно, думая, потерять и аппетит, и сон. Время же нужно для трудов и наслаждений. Аппетит — для наслаждений и трудов. Сон — опять для трудов и наслаждений. Труды и наслаждения — для счастья. Вот второй взгляд — высокий. Учитесь, читайте, размышляйте и извлекайте из всего самое полезное. Когда ум ваш просветлеет, вы узнаете, кто вы и что вы. Вы поймете все, что кажется необъяснимым для черни. Поумнев, поверьте, вы будете действовать как нельзя лучше. Тогда предоставьте только выбор вашему уму, и вы никогда не сделаете промаха. Вот третий взгляд — старообрядческий. Соблюдайте самым точным образом все обряды и поверья. Читайте только благочестивые книги, но в смысл не вникайте. Это главное для спокойствия души. Затем, не размышляя, живите так, как живется. Вот четвертый взгляд — практический. Трудясь, исполняйте ваши служебные обязанности, собирая копейку на черный день. В сомнительных случаях, если одна обязанность противоречит другой, избирайте то, что вам выгоднее или по крайней мере, что для вас менее вредно. Впрочем, предоставьте каждому спасаться на свой лад. Об убеждениях, точно так же, как и о вкусах, не спорьте и не хлопочите. С полным карманом можно жить и без убеждений.

Вот пятый взгляд — также практический в своем роде. Хотите быть счастливым, думайте о себе, что вам угодно и как вам угодно; но только строго соблюдайте все приличия

и умеете с людьми уживаться. Про начальников и нужных вам людей никогда худо не отзывайтесь и ни под каким видом не противоречьте. При исполнении обязанностей, главное не горячитесь. Излишнее рвение не здорово и не годится. Говорите, чтобы скрыть, что вы думаете. Если не хотите служить ослими другим, то сами на других верхом ездите; только молча, в кулак себе, смейтесь. Вот шестой взгляд — очень печальный. Не хлопчите, лучшего ничего не придумаете. Новое только то на свете, что хорошо было забыто. Что будет, то будет. Червяк на куче грязи, вы смешны и жалки, когда мечтаете, что вы стремитесь к совершенству и принадлежите к обществу прогрессистов. Зритель и комедиант поневоле, как ни бейтесь, лучшего не сделаете. Белка в колесе, вы забавны, думая, что бежите вперед. Не зная, откуда взялись, вы умрете, не зная зачем жили. Вот седьмой взгляд — очень веселый. Работайте для моциона и наслаждайтесь, покуда живете. Ищите счастья, но не ищите его далеко, — оно у вас под руками. Какой вам жизни еще лучше нужно? Все делается к лучшему. Зло — это одна фантазмагория для вашего же развлечения, тень, чтобы вы лучше могли наслаждаться светом. Пользуйтесь настоящим, и живите себе припеваючи. Вот восьмой взгляд — очень благоразумный. Отделяйте теорию от практики. Принимайте какую вам угодно теорию для вашего развлечения, но на практике узнавайте, главное, какую роль вам выгоднее играть; узнав, выдержите ее до конца. Счастье — искусство. Достигнув его трудом и талантом, не забывайтесь; сделав промах, не пеняйте и не унывайте. Против течения не плывите. И прочее, и прочее, и прочее.

Убеждаясь при вступлении в свет в этом разладе основной мысли нашего воспитания с направлением общества, нам ничего более не остается, как впасть в одну из трех крайностей. Или мы пристаем к одной какой-нибудь толпе, теряя всю нравственную выгоду нашего воспитания. Увлекаясь материальным стремлением общества, мы забываем основную идею Откровения. Только иногда, мельком, в решительном мгновении жизни, мы прибегаем к спасительному его действию, чтобы на время подкрепить себя и утешить. Или мы начинаем дышать враждой против общества. Оставаясь еще верными основной мысли христианского учения, мы чувствуем себя чужими

в мире искаженного на другой лад паганизма, недоверчиво смотрим на добродетель ближних, составляем секты, ищем прозелитов, делаемся мрачными презрителями и недоступными собратами. Или мы отдаемся произволу. Не имея твердости воли устоять против стремления общества, не имея довольно бесчувственности, чтобы отказаться совсем от спасительных утешений Откровения, довольно безнравственными и неблагодарными, чтобы отвергать все высокое и святое, мы оставляем основные вопросы жизни нерешенными, избираем себе в путеводители случай, переходим от одной толпы к другой, смеемся и плачем с ними для рассеяния, колеблемся и путаемся в лабиринте непоследовательности и противоречий.

Подвергнув себя первой крайности, мы пристаем именно к той толпе, к которой более всего влекут нас наши врожденные склонности и темперамент. Если мы родились здоровыми и даже чересчур здоровыми, если материальный быт наш развился энергично и чувственность преобладает в нас, то мы склоняемся на сторону привлекательного и веселого взглядов. Если воображение у нас не господствует над умом, если инстинкт не превозмогает рассудка, а воспитание наше было более реальное, то мы делаемся последователями благоразумного или одного из практических взглядов. Если, напротив, при слабом или нервном телосложении мечтательность составляет главную черту нашего характера, инстинкт управляется не умом, а воображением, воспитание же не было реальным, — мы увлекаемся то религиозным, то печальным взглядами, то переходим от печального к веселому и даже привлекательному. Если, наконец, воспитание сделало из ребенка старуху, не дав ему быть ни мужчиной, ни женщиной, ни даже стариком, или при тусклом уме преобладает воображение, или при тусклом воображении тупой ум, то выбор падает на ложно-религиозный взгляд.

Впоследствии различные внешние обстоятельства, материальные выгоды, круг и место наших действий, слабость воли, состояние здоровья и т.п. нередко заставляют нас перемещать эти взгляды и быть поочередно ревностными последователями то одного, то другого. Если кто-нибудь из нас, сейчас при вступлении в свет или и после, переходя от одной толпы к другой, наконец остановился в выборе на каком-нибудь взгляде, то это значит, что

он потерял всякую склонность переменить или перевоспитать себя; это значит, он вполне удовлетворен своим выбором; это значит, он решил, как умел или как ему хотелось, основные вопросы жизни. Он сам обозначил и цель, и назначение, и призвание. Он слился с которой-нибудь толпой. Он счастлив по-своему. Человечество, конечно, немного выиграло приобретением этого нового адепта, но и не потеряло.

Если бы поприще каждого из нас всегда непременно оканчивалось таким выбором одной толпы или одного взгляда; если бы пути и направления последователей различных взглядов шли всегда параллельно одни с другими и с направлением огромной толпы, движимой силой инерции, то все бы тем и кончилось, что общество осталось бы вечно разделенным на одну огромную толпу и несколько меньших. Столкновений между ними нечего бы было опасаться. Все бы спокойно забыли то, о чем им толковало воспитание. Оно сделалось бы продажным билетом для входа в театр. Все шло бы спокойно. Жаловаться было бы не на что.

Но вот беда. Люди, родившиеся с притязаниями на ум, чувство, нравственную волю, иногда бывают слишком восприимчивы к нравственным основам нашего воспитания, слишком пронизательны, чтобы не заметить, при первом вступлении в свет, резкого различия между этими основами и направлениями общества, слишком совестливы, чтобы оставить без сожаления и ропота высокое и святое, слишком разборчивы, чтобы довольствоваться выбором, сделанным почти по неволе или по неопытности. Недовольные, они слишком скоро раздражаются с тем, что их окружает, и, переходя от одного взгляда к другому, вникают, сравнивают и пытаются; все глубже и глубже роются в рудниках своей души и, не удовлетворенные стремлением общества, не находят и в себе внутреннего спокойствия; хлопчут, как бы согласить вопиющие противоречия; оставляют поочередно и то и другое; с энтузиазмом и самоотвержением ищут решения столбовых вопросов жизни; стараются во что бы то ни стало перевоспитать себя и тщатся продолжить новые пути.

Люди, родившиеся с преобладающим чувством, живостью ума и слабостью воли, не выдерживают этой внутренней борьбы, устают, отдаются на произвол и бродят на распутье. Готовые пристать туда и сюда, они делаются,

по мере их способностей, то неверными слугами, то шаткими господами той или другой толпы. А с другой стороны, удовлетворенные и ревностные последователи различных взглядов не идут параллельно ни с массой, ни с другими толпами. Пути их пересекаются и сталкиваются между собою. Менее ревностные, следуя вполнине несколькими взглядами вместе, образуют новые комбинации. Этот разлад сектаторов и инертной толпы, этот раздор нравственно-религиозных основ нашего воспитания с столкновением противоположных направлений общества, при самых твердых политических основаниях, может все-таки рано или поздно поколебать его. На беду, еще эти основы не во всех обществах крепки, движущиеся толпы громадны, а правительства, как история учит, не всегда дальновозорки.

Существую только три возможности или три пути вывести человечество из этого ложного и опасного положения. Или согласить нравственно-религиозные основы воспитания с настоящим направлением общества. Или переменить направление общества. Или, наконец, приготовить нас воспитанием к внутренней борьбе, неминуемой и роковой, доставив нам все способы и всю энергию выдерживать неравный бой.

Следовать первым путем не значило бы ли исказить то, что нам осталось на земле святого, чистого и высокого? Одна только упругая нравственность фарисеев и иезуитов может подделываться высоким к низкому и соглашать произвольно вечные истины наших нравственно-религиозных начал с меркантильными и чувственными интересами, преобладающими в обществе. История показала, чем окончились попытки папизма под личиной иезуитства. Изменить направление общества есть дело Промысла и времени. Остается третий путь. Он труден, но возможен: избрав его, придется многим воспитателям сначала перевоспитать себя.

Приготовить нас с юных лет к этой борьбе — значит именно: «сделать нас людьми», т.е. тем, чего не достигнет ни одна наша реальная школа в мире, заботясь сделать из нас с самого нашего детства негоциантов, солдат, моряков, духовных пастырей или юристов. Человеку не суждено и не дано столько нравственной силы, чтобы сосредоточивать все свое внимание и всю свою волю в одно и то же время на занятиях, требующих напряжения

совершенно различных свойств духа. Погнавшись за двумя зайцами, ни одного не поймаете.

На чем основано приложение реального воспитания к самому детскому возрасту? Одно из двух: или в реальной школе, назначенной для различных возрастов (с самого первого детства до юности), воспитание для первых возрастов ничем не отличается от обыкновенного, общепринятого; или же воспитание этой школы с самого его начала и до конца есть совершенно отличное, направленное исключительно к достижению одной известной, практической цели.

В первом случае нет никакой надобности родителям отдавать детей до юношеского возраста в реальные школы, даже и тогда, если бы они во что бы то ни стало, самоуправно и самовольно назначили своего ребенка еще с пеленок для той или другой касты общества. Во втором случае, можно смело утверждать, что реальная школа, имея преимущественной целью практическое образование, не может в то же самое время сосредоточить свою деятельность на приготовлении нравственной стороны ребенка к той борьбе, которая предстоит ему впоследствии при вступлении в свет.

Да и приготовление это, должно начаться в том именно возрасте, когда в реальных школах все внимание воспитателей обращается преимущественно на достижение главной, ближайшей цели, заботясь, чтобы не пропустить времени и не опоздать с практическим образованием. Курсы и сроки учения определены. Будущая карьера резко обозначена. Сам воспитанник, подстрекаемый примером сверстников, только в том и полагает всю свою работу, как бы скорее выступить на практическое поприще, где воображение ему представляет служебные награды, корысть и другие идеалы окружающего его общества.

Отвечайте мне, положив руку на сердце, можно ли надеяться, чтобы юноша в один и тот же период времени изготовлялся выступить на поприще, не самим им избранное, прельщаясь внешними и материальными выгодами этого, заранее для него определенного, поприща и вместе с тем серьезно и ревностно изготовлялся к внутренней борьбе с самим собою и увлекательным направлением света? Не спешите с вашей прикладной реальностью. Дайте созреть и окрепнуть внутреннему человеку;

наружный успеет еще действовать; он, выходя позже, но управляемый внутренним, будет, может быть, не так ловок, не так сговорчив и уклончив, как воспитанники реальных школ; но зато на него можно будет вернее положиться; он не за свое не возьмется. Дайте выработать и развиться внутреннему человеку! Дайте ему время и средства подчинить себе наружного, и у вас будут и негоцианты, и солдаты, и моряки, и юристы; а главное, у вас будут люди и граждане.

Значит ли это, что я предлагаю вам закрыть и уничтожить все реальные и специальные школы? Нет, я восстаю только против двух вопиющих крайностей.

Для чего родители так самоуправно распоряжаются участью своих детей, назначая их, едва выползших из колыбели, туда, где по разным соображениям и расчетам предстоит им более выгодная карьера? Для чего реально-специальные школы принимаются за воспитание тех возрастов, для которых общее человеческое образование несравненно существеннее всех практических приложений? Кто дал право отцам, матерям и воспитателям властвовать самоуправно над благими дарами творца, которыми он снабдил детей? Кто научил, кто открыл, что дети получили врожденные способности и врожденное призвание играть именно ту роль в обществе, которую родители сами им назначают? Уже давно оставлен варварский обычай выдавать дочерей замуж поневоле, а невольный и преждевременный брак сыновей с их будущим поприщем допущен и привилегирован; заказное их венчание с наукой празднуется и прославляется, как венчание дождя с морем! И разве нет другого средства, другого пути, другого механизма для реально-специального воспитания? Разве нет другой возможности получить специально-практическое образование в той или другой отрасли человеческих знаний, как распространяя его на счет общего человеческого образования? Вникните и рассудите, отцы и воспитатели!

Еще со времен языческой древности существуют два рода образования: общечеловеческое и специальное или реальное. В различных странах по мере временных, иногда случайных надобностей возникало и усваивалось более то университетское или общечеловеческое, то прикладное или специальное направление

воспитания. Но ни одно образованное правительство, как бы оно ни нуждалось в специалистах, не могло не убедиться в необходимости общечеловеческого образования. Правда, в некоторых странах университетские факультеты почти превратились в специальные училища; но нигде еще не исчезло совершенно их существенное и первобытное стремление к главной цели — общечеловеческому образованию.

Имея в виду этот прямой, широко открытый путь к «образованию людей», для чего бы, казалось, им не пользоваться? Для чего бы не приспособить его еще более для нас, столь нуждающихся в истинно человеческом воспитании? Но общечеловеческое воспитание не состоит еще в одном университете; к нему принадлежат и приготовительно-университетские школы, направленные к одной и той же благой и общей цели, учрежденные в том же духе и с тем же направлением.

Все готовящиеся быть полезными гражданами должны сначала научиться быть людьми. Поэтому все до известного периода жизни, в котором ясно обозначаются их склонности и таланты, должны пользоваться плодами одного и того же нравственно-научного просвещения. Недаром известные сведения исстари называются *humaniora* (гуманитарные науки), т.е. необходимые для каждого человека. Эти сведения, с уничтожением язычества, с усовершенствованием наук, с развитием гражданского быта различных наций, измененные в их виде, остаются навсегда, однако же, теми же светильниками на жизненном пути и древнего, и нового человека. Итак, направление и путь, которым должно совершаться общечеловеческое образование для всех и каждого, кто хочет заслужить это имя, ясно обозначено. Оно есть самое естественное и самое непринужденное. Оно есть самое удобное и для правительств, и для подданных. Для правительств, потому что все воспитанники до известного возраста будут образовываться, руководимые совершенно одним и тем же направлением, в одном духе, с одной и той же целью; следовательно, нравственно-научное воспитание всех будущих граждан будет находиться в одних руках. Все виды, все благие намерения правительства к улучшению просвещения будут исполняться последовательно, с одинаковой энергией и одноведомственными лицами. Для

подданных потому, что воспитанники до вступления их в число граждан будут дружно пользоваться одинаковыми правами и одинаковыми выгодами воспитания. Это тождество духа и прав воспитания должно считать выгодными не потому, что будто бы вредно для общества разделение его на известные *корпорации*, происходящие от разнообразного воспитания. Нет, напротив, я вижу в поощрении корпорации средство поднять нравственный быт различных классов и сословий, вселить в них уважение к их занятиям и к кругу действий, определенному для них судьбой. Но чтобы извлечь пользу для общества из господствующего духа корпораций, нужно способствовать к его развитию не прежде полного развития всех умственных способностей в молодом человеке. Иначе должно опасаться, что это же самое средство будет и ложно понято, и некстати приложено. Есть, однако же, немаловажные причины, оправдывающие существование специальных школ во всех странах и у всех народов.

Сюда относится почти жизненная потребность для некоторых наций в специальном образовании граждан по различным отраслям сведений и искусств, самых необходимых для благосостояния и даже для существования страны, а именно когда ей предстоит постоянная необходимость пользоваться как можно скорее и как можно обширнее плодами образования молодых специалистов. Но, *во-первых*, нет ни одной потребности для какой бы то ни было страны, более существенной и более необходимой, как потребность «в истинных людях». Количество не устоит перед качеством. А если и превозможет, то все-таки, рано или поздно, подчинится произвольно, со всей его громадностью духовной власти качества. Это историческая аксиома.

Во-вторых, общечеловеческое, или университетское, образование нисколько не исключает существования таких специальных школ, которые занимались бы практическим, или прикладным, образованием молодых людей, уже приготовленных общечеловеческим воспитанием. А специальные школы и целое общество несравненно более выиграют, имея в своем распоряжении нравственно и научно, в одном духе и в одном направлении приготовленных учеников. Учителям этих школ придется сеять уже на возделанном и разработанном поле. Ученикам придется легче усваивать принимаемое.

Наконец, развитие духа корпораций, понятие о чести и достоинстве тех сословий, к вступлению в которые готовят эти школы, будет и своевременно, и сознательно для молодых людей, достаточно подготовленных общечеловеческим воспитанием. Да и какие предметы составляют самую существенную цель образования в специальных школах? Разве не такие, которые требуют для их изучения уже полного развития душевных способностей, телесных сил, талантов и особого призвания? К чему же, скажите, спешить так и торопиться со специальным образованием? К чему начинать его так преждевременно? К чему променивать так скоро выгоды общечеловеческого образования на прикладной, односторонний специализм?

Я хорошо знаю, что исполинские успехи наук и художеств нашего столетия сделали специализм необходимой потребностью общества; но в то же время никогда не нуждались истинные специалисты так сильно в общечеловеческом образовании, как именно в наш век. Односторонний специалист есть или грубый эмпирик, или уличный шарлатан. Отыскав самое удобное и естественное направление, которым должно вести наших детей, готовящихся принять на себя высокое звание человека, остается еще, главное, решить один из существеннейших вопросов жизни: «каким способом, каким путем подготовить их к неизбежной, им предстоящей борьбе». Каков должен быть юный атлет, готовящийся к этой роковой борьбе?

Первое условие: он должен иметь от природы хотя какое-нибудь *притязание на ум и чувство*. Пользуйтесь этими благими дарами творца: но не делайте одаренных бессмысленными поклонниками мертвой буквы, дерзновенными противниками необходимого на земле авторитета, суемудрыми приверженцами грубого материализма, восторженными расточителями чувства и воли и холодными адептами разума. Вот второе условие. Вы скажете, что это общие, риторические фразы. Но я не виноват, что без них не могу выразить того идеала, ко-

торого достигнуть я так горячо, так искренно желаю и моим и вашим детям. Не требуйте от меня большего, больше этого у меня нет ничего на свете. Пусть ваши педагоги с глубоким знанием дела, лучше меня одаренные, горячей любовью к правде и ближнему, постараются из моих и ваших детей сделать то, чего я так искренно желаю, и я обещаюсь никого не беспокоить риторическими фразами, а молчать и молча за них молиться.

Поверьте, мне. Я испытал эту внутреннюю, роковую борьбу, к которой мне хочется приготовить, исподволь и заранее, наших детей; мне делается страшно за них, когда я подумаю, что им предстоят те же опасности, и не знаю, — тот ли же успех. Но потомство — бессмертие земли! Не должны ли мы дорожить его сочувствием? Да, все, что живет на земле животнодуховной жизнью, и в грубом инстинкте, и в идеале высокого проявляет мысль о потомстве и, бессознательно и сознательно, стремится жить в нем. О, если бы самопознание хотя бы только до этой степени могло быть развито в толпах, бегущих отвлечения! Если бы этот слабый проблеск идеи бессмертия одушевил их, то и тогда бы уже земное бытие человечества исполнилось делами, перед которыми потомство преклонилось бы с благоговением. Тогда история, до сих пор оставленная человечеством, исполнилась делами, перед которыми потомство преклонилось бы с благоговением. Тогда история, до сих пор оставленная человечеством без приложения, достигала бы своей цели остерегать и одушевлять его. Не говорите, что не всякий может действовать для потомства. Всякий в своем кругу. Одна суетность и близорукость ищут участия в настоящем. Вы дошли теперь до убеждения, что, живя здесь, на земле, вы привязаны участием к этой отчизне, — должны искать его; но отыскивая, должны жить и не в настоящем, а в потомстве. Итак, когда потребность в сочувствии однажды родилась у вас, где искать ее, как не в потомстве всего человечества и вашей собственной семье?



Ю. К. АБАЕВ

ДУХОВНО-НРАВСТВЕННАЯ ПЕДАГОГИКА Н. И. ПИРОГОВА

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Статья посвящена педагогическому наследию выдающегося хирурга, мыслителя и реформатора образования Н. И. Пирогова. Дана характеристика философско-педагогической системы идей и взглядов ученого, обозначены основные этапы формирования его «духовно-нравственной педагогики». Освещена деятельность на посту попечителя Одесского и Киевского учебных округов. Устремленность педагогического сообщества следовать модным, но не всегда оправданным нововведениям мотивирует функционирование неэффективной системы образования. В этой связи оправдано обращение к мировоззренческим и педагогическим взглядам Н. И. Пирогова, направленным на формирование цельной нравственной личности, способной противостоять порокам современного общества (тщеславие, зависть, жадность, лицемерие, жестокость и др.) и бороться со злом.

Ключевые слова: Н. И. Пирогов, гуманизм, духовность, нравственность, педагогика, образование, воспитание.

The article is devoted to the pedagogical heritage of an outstanding surgeon, thinker and reformer of the education of N. I. Pirogov. The characteristic of the philosophical-pedagogical system of ideas and views of the scientist is indicated; the main stages of the formation of its «spiritual and moral pedagogy» are indicated. The activity as a trustee of the Odessa and Kiev training districts is covered. The aspiration of the pedagogical community to follow fashionable not always justified innovations motivates the functioning of an ineffective education system. In this regard, the appeal to the ideological and pedagogical views of N. I. Pirogov, aimed at the formation of a whole moral personality able to resist the vices of modern society (vanity, envy, greed, hypocrisy, cruelty, etc.) and struggle with evil.

Key words: N. I. Pirogov, humanism, spirituality, morality, pedagogy, education, upbringing.

HEALTHCARE. 2022; 1: 71—80.

SPIRITUAL AND MORAL PEDAGOGY OF N. I. PIROGOV.

Yu. K. Abayev

Учитель! Научи нас трудной науке среди людей оставаться человеком.
Научи нас, где черпать ту силу, чтобы сохранить чистоту и свежесть идеалов,
чтобы жизнь, пригибая к земле наше тело, не старила нашего духа.

(Из речи киевских студентов при прощании с Н. И. Пироговым)

Ищи быть и будь человеком.

Н. И. Пирогов

Николай Иванович Пирогов (1810—1881) прославился не только как выдающийся ученый, хирург и общественный деятель, но и как реформатор образования, внесший значительный вклад в педагогику. Из своей длительной научной деятельности образовательному поприщу он посвятил менее пяти лет, но этого хватило, чтобы его имя заняло почетное место среди крупнейших педагогов-мыслителей [1—7]. В 1910 г., когда отмечалось столетие со дня рождения Н. И. Пирогова, известный общественный деятель С. А. Золотарев (1872—1941) писал: «Чествование Пирогова не может ограничиваться одним только признанием его исторических заслуг. Его мысли нужны нам самим. Исторические имена то ж, что боевые знамена. В благоговейном молчании подходят к ним,

когда они хранятся в музеях и пантеонах. Но, чтобы попасть туда, они раньше должны были реять в воздухе, среди бранного шума над местом ожесточенной схватки. Имя Пирогова заслуживает бессмертия и зовет наше учительство не к праздному восторгу, а к организованной борьбе за свободную единую школу, за права личности и учащихся, и учащихся, за торжество научной истины и общественной правды» [8].

Педагогические идеи Н. И. Пирогова на протяжении полутора веков многократно подвергались изучению, при этом одни авторы считали взгляды ученого устаревшими, другие — относили их к далекому будущему. Точную оценку дал видный российский педагог П. Ф. Каптерев (1849—1922): «Мы имеем в нем убежденного педагога-гуманиста и притом

интеллектуалиста чистой воды. Пирогов отходит от нас не в прошедшее, а в будущее, становится не позади, а далеко впереди нас. Ему еще предстоит жизнь, его время еще придет, то есть осуществление его идей, еще не выполненных в настоящем, принадлежит будущему. Его можно сравнить с Вифлеемской звездой, показавшей путь волхвам к истине — Христу» [9].

Становление педагогического мировоззрения Н. И. Пирогова происходило в течение длительного периода времени. Корни мировоззрения ученого уходят в детство, где большое влияние оказал уклад крепкой, набожной многодетной семьи. Определенное воздействие оказала учеба на медицинском факультете Московского университета, куда он поступил в 14 лет и, хотя взгляды молодого Пирогова оставались относительно консервативными, студенческие годы привили глубокий интерес к общественной жизни. Важный этап формирования педагогических взглядов охватывает 1828—30-е гг. — время учебы и практической деятельности в Дерптском университете и в Германии, где большое влияние на будущего ученого оказала немецкая философия начала XIX в., буквально пронизанная общечеловеческими идеями и стремлением к Абсолюту [10].

Природу свойственных Николаю Ивановичу и так поражавших его современников нравственных качеств (внутренняя свобода, человеческое достоинство, уважение личности, твердость нравственных убеждений, бескорыстие) невозможно понять без осознания того, что эти свойства характера формировались в период его жизни на Западе. Входивший в состав Российской империи Дерптский университет также феномен западной цивилизации, а не николаевской России. Все это заложило фундамент «гуманистической педагогики» Пирогова, суть которой — отношение к учащемуся как к цельной уникальной личности и стремление к максимальной реализации его способностей [11—15].

Следующий этап формирования педагогических воззрений Н. И. Пирогова — интенсивная научная деятельность, продолжавшаяся с начала 1840-х гг. до 1856 г., когда ученый создает фундаментальные научные труды, принесшие ему мировую известность. После переезда в 1841 г. в Санкт-Петербург, где он занял должность профессора Императорской medico-хирургической академии, происходит непо-

средственное обращение к сфере образования. Министерство народного просвещения, отдавая должное заслугам ученого, назначает его членом медицинской комиссии по реорганизации медицинского образования в университетах [7, 16, 17].

Большое воздействие на личность Николая Ивановича оказало произошедшее во время эпидемии чумы в 1848 г. горячее обращение к Богу. В «Дневнике старого врача» он пишет: «Мне нужен был отвлеченный, недостижимый высокий идеал веры. И принявшись за Евангелие, я нашел для себя этот идеал» [18]. Усматривая вокруг себя целесообразность во всех проявлениях материальной жизни, он обращается к Высшему разуму, к Абсолюту как разумному устройщику Вселенной. В состоянии глубокого душевного обновления ученый задумывается о высших субстанциях и категориях как ценностях, раскрывающих перед человеком широкие духовные перспективы. Постепенно выкристаллизовывается идея воспитания «истинных людей» с развитыми умственными способностями, нравственной свободой мысли, искренне любящих правду и готовых постоять за нее [18—22]. И, наконец, большое влияние на мировоззрение ученого оказала Крымская война (1853—1856), в которой хирург Пирогов принимал непосредственное участие. С театра военных действий он вынес презрение к бюрократии, формальному отношению к делу и глубокое убеждение в том, что кардинальный недостаток людей — отсутствие духовно-нравственного стержня и высоких гуманных идеалов — является результатом отсутствия истинной подготовки человека к жизни [23—25].

Поражение в Крымской войне и падение Севастополя произвели ужасающее впечатление. Историк В. О. Ключевский (1841—1911) писал: «Севастополь ударил по застоявшимся умам». Остро встал вопрос о государственных преобразованиях и отмене крепостного права. «Под гнетущим впечатлением от Севастопольской войны Н. И. Пирогов погрузился в скорбную гражданскую думу. Гражданин побеждает в Пирогове врача и ученого. Он приходит к глубокому убеждению, что мы «истинного прогресса можем достигнуть одним, единственным — путем воспитания» [10, 26—28].

Внешний повод обращения Н. И. Пирогова к педагогической проблематике носил в известной мере случайный характер. Редакция

журнала «Морской сборник» предложила ученому написать статью о возможных изменениях учебно-воспитательного процесса в морских кадетских корпусах. Итогом явилась опубликованная в 1856 г. статья «Вопросы жизни», сразу вызвавшая большой интерес. В «Морском сборнике» и раньше публиковались педагогические статьи, однако на них не обращали особого внимания. И к центральной проблематике статьи — общечеловеческому воспитанию — до Николая Ивановича обращалось немало известных педагогов. Статьи выходили в различных журналах и были практически не замечены. Здесь же произошел настоящий фурор, «первоклассный хирург сразу является глубоким педагогом-мыслителем» [16, 24, 29, 30].

Большой общественный резонанс был вызван рядом обстоятельств и связан в определенной степени с именем автора. Крымская война, героизм и трагедия Севастополя, в обороне которого Н. И. Пирогов принимал участие, сделали его, по сути, национальным героем [31]. Сказалось и то, где была опубликована статья. «Морской сборник» патронировался великим князем Константином — убежденным реформатором и прогрессивным государственным деятелем. Благодаря этому публикация статьи в журнале придавала ей государственный статус. Более того, статья была перепечатана в «Журнале Министерства народного просвещения» с многозначительной сноской «печатается по указанию Министра народного просвещения». Все это придало «Вопросам жизни» положение чуть ли не официальной педагогической концепции, которую необходимо было не только изучать, но и выполнять [32].

Окончательно «Вопросы жизни» ввела в круг самых обсуждаемых публикаций статья Н. А. Добролюбова «О значении авторитета в воспитании», вышедшая в самом популярном общественно-литературном журнале «Современник», где была дана самая благожелательная оценка статьи Пирогова. В публикации отмечалось, что ни одна из прежних статей, посвященных воспитанию, «не имела такого полного и блестящего успеха, как «Вопросы жизни». Статья поразила всех светлостью взгляда, благородным направлением мысли, пламенной, живой речью автора и художественным представлением затронутого вопроса» [33]. Н. Г. Чернышевский, соглашаясь с основными положениями статьи, заметил: «О сущности дела,

о коренных вопросах образованному человеку невозможно думать не так, как думает г. Пирогов» [34]. К. Д. Ушинский по поводу публикации Н. И. Пирогова писал: «...это говорит один из знаменитейших хирургов Европы, который много видел человеческих страданий, наблюдал человека в те минуты, когда спадает с него всякая маска, всякий оттенок притворства и тщеславия... По всему видно, что вначале эта статья была написана не для публикации... она вырывается здесь сама из души, много пережившей и переживавшей, много любившей и любящей» [35].

Но не эти, пусть даже значимые, обстоятельства сыграли ведущую роль в огромном эффекте, произведенном статьей Н. И. Пирогова. Сказалась тяжелая общественно-политическая обстановка, которая сложилась в России после поражения в Крымской войне и унижительного Парижского мира. В обществе крепло убеждение, что «так жить нельзя», необходимы кардинальные преобразования, однако при общем убеждении в необходимости реформ их идеология и программа отсутствовали. Заслуга Николая Ивановича состоит в том, что он предложил униженному и растерянному российскому обществу такую программу в сфере образования [36, 37].

«Пирогов явился перед лицом русского общества в качестве публициста-мыслителя тогда, когда началось духовное пробуждение страны; с суровой прямоотой и непобедимой искренностью поставил он вопросы: так ли мы живем, как нужно? Чего мы желаем? Он призывал русского человека к грозной исповеди перед своей совестью, к принципиальному пересмотру основ жизни» [38]. Именно искренность статьи наряду с ее фундаментальностью, глубиной и цельностью определили невиданный ранее в российской публицистике резонанс. Она стала крупным общественным явлением, значительным образом изменив судьбу самого автора.

Статья была опубликована в июле 1856 г., а уже в октябре по предложению министра народного просвещения Н. И. Пирогов занял должность попечителя Одесского учебного округа. Назначение произошло по настоянию великой княгини Елены Павловны и великого князя Константина. «Знаменитый хирург проникся чисто евангельской верой в воспитание и решается на настоящий жизненный подвиг: он круто порывает со своим славным прошлым

и делается педагогом» [38]. Для Николая Ивановича это было серьезное решение. Кардинально менялась не только сфера профессиональной деятельности, изменилось ее содержание — вместо привычной научной и преподавательской работы, врачебной практики ему предстояло заниматься серьезной административной деятельностью.

Сохранились письма, в которых Н. И. Пирогов описывает свое душевное состояние в связи с назначением. Великому князю Константину Павловичу он писал: «Как отец и как русский я постигаю всю важность воспитания для нашей земли и искренне желаю его видеть основанным не на одних временных потребностях страны, но на началах более глубоких и верных» [39]. В письме баронессе Ф. Э. Раден, которая занималась женским высшим образованием и воспитанием, Николай Иванович так изложил свое кредо: «Я от своей независимости и от своих убеждений не отказываюсь. И ничего не ищю. Если действительно желают, чтобы я мог быть полезным, то пусть меня не останавливают на полпути; этими полпутями я следовал уже много раз: теперь я не хочу больше действовать против своей совести и своих убеждений; для этого я может быть слишком хорош, может быть слишком глуп» [цит. по 32].

Впрочем, решение занять пост попечителя учебного округа вытекало из всех предшествующих событий. Еще в январе 1856 г. после возвращения с Крымской войны Николай Иванович подал рапорт об уходе из Медико-хирургической академии, мотивируя это «расстроенным здоровьем и домашними обстоятельствами». В июле 1856 г. был подписан приказ об увольнении, что на удивление совпало с публикацией «Вопросов жизни», так что предложение министра народного просвещения разрешало служебную и личную коллизию, тем более что назначение давало высокий чин тайного советника, соответствующий званию генерал-лейтенанта.

Существует мнение, что к педагогической деятельности Н. И. Пирогов пришел в связи с противоречиями с медицинским чиновничеством. Это действительно так, но лишь отчасти. На самом деле в этом сказалось последовательное развитие идеи, усвоенной им из Евангелия — «счастье может дать только полная реализация себя, а она возможна только на пути самоотверженной помощи ближним».

Должность попечителя учебного округа обычно давали как почетную пенсию, но Николай Иванович использовал ее как опытный боец-администратор, понимая, что правильным воспитанием можно сделать для людей куда больше, чем скальпелем [40—42].

Результаты деятельности Н. И. Пирогова на посту попечителя Одесского и Киевского учебных округов можно оценивать двояко. С одной стороны, это большой вклад «попечителя-миссионера», как он сам себя называл, в развитие образования на территории учебных округов, который проявлялся буквально во всем. «Это был редкий Попечитель — вдумчивый философ, всегда проводивший серьезную педагогическую реформу, заранее всесторонне продуманную, являющуюся результатом не случайной мысли, а целой педагогической системы, неукоснительно им проводимой» [43]. С другой стороны, карьере Н. И. Пирогова вряд ли можно признать успешной. Причины отставок объяснялись жестким противостоянием с бюрократическим аппаратом, мгновенно почувствовавшим в нем опасного чужака. Обвинения, которые предъявлялись, были традиционны для реформаторов в сфере образования второй половины XIX — начала XX вв. Резкое недовольство влиятельных русских националистов вызывало стремление к созданию равных условий для получения образования поляков и евреев. В этом выделялись не только серьезные политические последствия, но и «притеснение интересов русского народа». Крайне опасной считалась деятельность попечителя по просвещению широких слоев трудящихся, выразившаяся в содействии открытию воскресных школ, которые сразу попали под подозрение в распространении революционных идей. Раздражал демократизм Н. И. Пирогова, его поддержка самостоятельных объединений студенчества и гимназистов старших классов. В этом выделялась опасность распространения «вольнодумства и нигилизма» [16, 44].

Однако эти радикальные течения не имели к Пирогову никакого отношения. По своим общественно-политическим взглядам Николай Иванович никогда не был радикалом, всегда почитал верховную власть и был государственным в самом высшем значении этого слова. К революционным движениям 1860—70-х гг. относился отрицательно, возмущался террористическими действиями «крамольников»,

а социализм считал «чистейшей утопией, угрожающей свободе личности» [45]. Кстати, это создавало для советских исследователей педагогического наследия Н. И. Пирогова значительные трудности в трактовке его политического кредо [14, 46]. Непосредственный повод отставки с должности попечителя Одесского учебного округа поражает своей смехотворностью. Н. И. Пирогов поддержал студентов Ришельевского лицея, шумно отметивших сообщение в бельгийской газете «L'Independance Belge» о том, что в России начата подготовка отмены крепостного права, по сути, верноподданно поддержавших действия верховной власти. Что касается отставки с поста попечителя Киевского учебного округа, то здесь сыграли роль прямое недовольство начальства и клеветнический донос. Н. И. Пирогов писал: «Как ни обширна и ни благотворна могла бы быть деятельность лица, которому вверяется просвещение края, но на деле, когда правительство все внимание сосредоточивает на, в сущности, неизбежных треволнениях корпоративной жизни учащегося поколения, эта деятельность принимает характер чисто полицейской» [22]. Он решительно отказался выполнять надзорно-полицейские функции, которые с 1861 г. возлагались на попечителей учебных округов, и подал в отставку.

В каком виде можно представить духовно-нравственную педагогику Н. И. Пирогова? Разработанная им педагогическая парадигма — от ее высших идеалов до конкретной реализации — носила целенаправленный и последовательный характер. В основе педагогической системы лежит глубокая любовь к человеку. Философия образования, разработанная Николаем Ивановичем, носила религиозный характер, но в особом общечеловеческом виде. По его убеждению, «учение Спасителя, нарушив хаос нравственного произвола, указало человечеству прямой путь, определило и цель, и средоточие житейских стремлений. Найдя в Откровении самый главный вопрос жизни — о цели нашего бытия — разрешенным, казалось бы, человечество ничего другого не должно делать, как следовать с убеждением и верой по определенной стезе» [22]. Однако, поскольку это не происходило, отсюда исходный пункт его педагогической системы — надо преодолеть противоречие между официально признанными христианскими идеалами общества и духом стя-

жательства и наживы, характерными для большинства его представителей. И наряду с этим преодолеть другое противоречие, вызванное тем, что «самые существенные основы нашего воспитания находятся в совершеннейшем разладе с направлением, которому следует общество» [22].

Опыт Крымской войны убедил Николая Ивановича в том, насколько важны и необходимы нравственные идеалы. Человек, имеющий такие идеалы — это и есть настоящий гражданин своей Родины. Отсюда центральный тезис педагогической системы — необходимо «приготовить нас воспитанием к внутренней борьбе, неминуемой и роковой, доставив нам все способы и всю энергию выдержать неравный бой. Приготовить нас с юных лет к этой борьбе — значит именно сделать нас людьми, т.е. тем, чего не достигнет ни одна наша реальная школа в мире, заботясь сделать из нас с самого нашего детства негоциантов, солдат, моряков, духовных пастырей или юристов» [22]. Ученый подробно обосновал процесс подготовки этого «юного атлета жизненной борьбы». «Он должен иметь от природы, хотя какое-нибудь притязание на ум и чувства... Но и воспитание не должно делать детей, одаренных благами дарами творца, бессмысленными поклонниками мертвой буквы, дерзновенными противниками необходимого на земле авторитета, суемудрыми приверженцами грубого материализма, восторженными рачителями чувства и воли, холодными адептами разума» [22].

Н. И. Пирогов подчеркивал, что «убеждения может иметь тот, кто приучен с ранних лет проныцательно смотреть в себя, кто приучен с первых лет жизни любить искренно правду, стоять за нее горю и быть непринужденно откровенным как с наставниками, так и со сверстниками. А эти свойства достигаются верой, вдохновением, нравственной свободой мысли, способностью отвлечения, упражнением в самопознании». Для него было неприемлемым искусственное отделение школы от жизни путем организации воспитания в закрытых учебных заведениях, так же, как и подчинять жизнь школы государству, церкви и, особенно, обществу, которое он считал глубоко порочным. По его убеждению, «именно школа несет в себе идеальную составляющую, которая противостоит предметно-утилитарной направленности жизни». Но для этого школа должна «четко

определиться с целями и задачами своей не только текущей, но и перспективной деятельности, поскольку школа не иначе может совершенно и нераздельно слиться с жизнью, как приняв на себя дело и общечеловеческого, и специального образования» [22]. Такая философия образования противоречила существующим в то время образовательным системам — государственной, церковной, либерально-демократической [44, 47].

Разрешение противоречия виделось Николаю Ивановичу в превращении школы в лабораторию по «выращиванию» государственных и общественных идеалов и последовательного распространения этих идеалов на жизнь общества. То есть школе придавалась опережающая и формирующая по отношению к общественным структурам роль. Для этого школа должна «восстановить свое прямое предназначение — быть руководителем жизни на пути к будущему», получить «нравственное право на гегемонию в прогрессе, а не готовность следовать... не все ли равно куда», только тогда «когда все дарования и способности, все благие и высокие стремления найдут в школе средства к бесконечному и всестороннему развитию, без рановременных забот об их приложении» [48].

Центральная категория в педагогической системе Н. И. Пирогова — понятие «человечность». По сути, уже в эпиграфе к «Вопросам жизни» он сформулировал свои педагогические устремления. Именно воспитание человека выступало основной целью педагогической деятельности, определяло конструкцию всего образовательного процесса. В этом Николай Иванович напрямую следовал указанию Спасителя — «ищи быть и будь человеком». С его точки зрения «перед человеком стояли две задачи: ясно поставить перед собою цель жизни, разумную и нравственную, и понятую высшую цель жизни осуществить на земле, то есть перевести идеал мысли в дело жизни... Основная задача воспитательной теории Пирогова: осуществление идеала, носителем которого является человек, путем борьбы, процесса жизненного делания добра во имя любви для лучшего грядущего, социального и культурного переворота» [11].

Именно поэтому детству и ранней юности Н. И. Пирогов придавал особое значение и был убежден, что в личности ребенка уже заложено все, что способствует воспитанию человечно-

сти — детская простота и главное — единство личности [38, 49]. Отсюда вытекала важнейшая педагогическая задача — предотвратить опасный раскол личности, выраженный в известном противоречии «быть» и «казаться». По Пирогову «быть» — это осознавать себя самоценной и самодостаточной человеческой личностью, стремиться к идеалам Веры, Добра, Справедливости, Патриотизма. «Казаться» — значит не жить полноценной самостоятельной жизнью, а играть, исполнять отведенную тебе роль [22].

В основе педагогической концепции ученого лежит идея — «сначала научиться быть человеком, а затем гражданином своей страны, приносящим ей пользу своим трудом». В данной связи ставилась стратегическая задача в сфере воспитания «научить детей с ранних лет подчинять материальную сторону жизни нравственной и духовной» [27]. По сути, в этом послые заключается педагогическая стратегия Пирогова, которая состояла в том, чтобы выделить период формирования личности ребенка — пробуждения в нем подлинной веры и воспитания человечности: «Дайте выработаться и развиться внутреннему человеку... Не спешите с вашей прикладной реальностью, дайте созреть и окрепнуть «внутреннему человеку»: наружный успеет еще действовать: он, выходя позже, но управляемый внутренним, будет, может быть не так сговорчив и ловок, как воспитанники реальных школ, но зато на него можно будет положиться: он не за свое не возьмется. Дайте ему время и средства подчинить себе наружного, и у вас будут и негодяи, и солдаты, и моряки, и юристы: а главное, у вас будут люди и граждане» [22].

Сначала воспитание должно быть обращено исключительно к душе ребенка, «надо дать время состояться и вызреть его душе». И только затем следует развивать ум и сердце. Квинтэссенция воспитательных воздействий заключалась в том, чтобы формирующаяся личность успела стать человеком на основе внутренних духовных сил, пока не наступил неизбежный дуализм. Именно с этим принципиальным для Пирогова постулатом и было связано столь жесткое неприятие им всех форм раннего интеллектуального развития, особенно участие детей в различных театральные постановках, стимулирующих опасный искус «казаться, а не быть» и любую соревновательную деятельность.

Отсюда страстное и шокирующее современников неприятие Н. И. Пироговым специального образования, введения в среднее образование любых профессиональных знаний, предметов, дисциплин. Главная цель школы — воспитать в человеке свободную сознательную личность. В идеале период «воспитания внутреннего человека» должен охватывать время получения общего образования, то есть до окончания гимназии, по крайней мере, до 14—15 лет [22].

По убеждению Николая Ивановича, в задаче воспитания должно входить «возведение добрых инстинктов детской природы в сознательное стремление к идеалам добра и правды, постепенное образование нравственных современных убеждений, образование твердой и свободной воли и, следовательно, воспитание тех гражданских и человеческих доблестей, которые составляют лучшее украшение времени и общества» [22]. Он требовал от школы «подготовки людей, способных стать руководителями жизни, а не ее слугами; подготовки сознательных работников, а не бессловесных исполнителей; членов общества, способных не приспособляться к житейскому злу и уживаться с ним, а людей, научившихся понимать это зло и умеющих бороться с ним» [48]. В этом Н. И. Пирогов принципиально расходился с образовательно-воспитательной деятельностью семьи, общества и государства. Для него в равной мере были неприемлемы и общественные устремления в прикладной плоскости, центрирующие процесс образования только на «земной жизни», и государственная образовательная политика, рассматривающая личность ребенка и цели воспитания исключительно инструментально, в то время как они «должны помогать достижению всецелого и всестороннего развития способностей и добрых наклонностей ребенка» [49, 50].

Николай Иванович отвергал традиционные приоритеты семейного воспитания, которые считал сугубо утилитарными: профессиональная подготовка ребенка, чтобы обеспечить ему в будущем кусок хлеба, желательно за счет общества и воспитание его в соответствии с нормами того сословия, к которому принадлежат родители. «Без сомнения, и отцы, и общество должны заботиться о будущем детей; но это право ограничивается обязанностью всесторонне развивать все целое и все благое, чем наделил их творец, другого права

нет и быть не может без посягательства на личность, которая одинаково неприкосновенно и в ребенке, и во взрослом» [22].

Ученый не ограничился декларированием общих подходов к воспитанию человечности, но и предложил методы достижения этой высокой цели. В качестве главных воспитательных факторов он признавал категории «совесть» и «стыд». Наказание должно быть естественным следствием из совершенного проступка. «Неужели нужно у ребенка поставить совесть в зависимость от розги? Хорошо ли приучать совесть, это свободное чувство человека с самых юных лет его, в зависимости от телесных или даже и духовных, но более зависимых ощущений?» Именно поэтому он выступал против телесных наказаний, был глубоко убежден, что любое внешнее наказание избавляет наказываемого от главного — мук совести, переживания стыда. И этим делает само наказание не просто бессмысленным, но и крайне вредным для формирования человека, лишаящим педагога важнейших воспитательных средств — апеллирования к стыду и совести [22].

Н. И. Пирогов предлагал следующую модель образовательного процесса: общее образование — воспитание человечности; университетское образование — выбор сферы деятельности; последний курс университета и начало трудовой деятельности — непосредственное определение человека в узкой сфере деятельности, которую он избрал своим жизненным поприщем. По его мнению, благодаря реализации такой схемы образования можно смягчить социальные противоречия. Подобный демократичный подход он распространял и на сферу управления образованием, которую считал необходимым строить на основе принципов децентрализации, автономности и гласности. При этом основной акцент делал на максимально возможное развитие автономности, самостоятельности образовательных учреждений, прежде всего через коллегиальную деятельность избираемых педагогических советов, которые должны решать все основные вопросы школьной жизни, в том числе выбирать директора учебного заведения. По его замыслу школа должна стать учреждением, открытым для общества. Он отстаивал право учителя на самостоятельный поиск и применение новых подходов к учебной деятельности.

Считал принципиально важным чиновникам не вмешиваться в педагогическую деятельность, не мешать учителю в его работе, а создавать атмосферу, стимулирующую к творческому труду.

К сожалению, после начала прогрессивных преобразований в общественной жизни Н. И. Пирогов оказался не у дел, хотя как раз наступало его историческое время. Академик Н. С. Державин (1877—1953) писал: «Пирогов воспитал в себе лучшие идеалы великой эпохи, эпохи широкого гуманизма и просветительных идей, и внес их в свою педагогическую деятельность. Он хотел поднять современную ему школу до уровня своих высоких идеалов, и, если достичь этого ему и не всегда удавалось, то, конечно, не потому, что в нем не было достаточно энергии, воли, настойчивости и характера, не потому, что идеалы его были слишком далеки от действительных нужд современной школьной жизни. Идеалов жизни Пирогов не мог осуществить в сфере своей школьной работы, потому что в окружающей его жизни эти идеалы были еще только намечены» [13].

Основоположник научной педагогики в России К. Д. Ушинский так оценил образовательную деятельность Н. И. Пирогова: «Если бы Пирогов ничего не сделал в медицине, то одни его заслуги в области педагогики могли бы обеспечить ему почетное место в истории отечественной науки» [51].

Контактная информация

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

Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение».

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

Сл. тел. + 375 17 368-21-66.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабиров М. А. Нравственные уроки от Николая Пирогова, или Вопросы жизни по Пирогову. Вестник Российского университета дружбы народов (РУДН) Серия: Медицина. 2015; 2: 128—37.
2. Владимиров В. Г., Андрейцев А. Н., Федин А. И. Историческая роль Н. И. Пирогова в развитии образования в России. Вестник РГМУ. 2010; (5): 87—92.
3. Геселевич А. М. Н. И. Пирогов. Москва: Медицина, 1969. 62 с.
4. Захаров И. С. Николай Пирогов: хирург, педагог, реформатор. СПб.: Политехника, 1997. 250 с.
5. Константинов Н. А., Медынский Е. Н., Шабалева М. Ф. История педагогики. Москва: Просвещение, 1982. 447 с.
6. Мазинг Ю. А. Николай Иванович Пирогов: 200 лет жизни в истории России. Пространство и время. 2010; 2: 203—21.
7. Оппель В. А. История русской хирургии. Критический очерк в 2 частях. Вологда: Вологодское гос. издательство, 1923. 409 с.
8. Золотарев С. А. Взгляды Н. И. Пирогова на организацию школьного дела. Сб. статей: Современное значение педагогических идей Н. И. Пирогова. СПб.: Изд. о-ва экспериментальной педагогики, 1911. С. 28—9.
9. Каптерев П. Ф. Развитие мировоззрения Н. И. Пирогова. Журнал министерства народного просвещения. 1915; 11: 51—101.
10. Богуславский М. В. Н. И. Пирогов: педагогические идеалы и жизненные реалии. Проблемы современного образования. 2010; 6: 21—33.
11. Волкович В. А. Друг человечества Н. И. Пирогов. СПб.: Типография О. В. Богданова, 1910. 159 с.
12. Грунский Н. К. Н. И. Пирогов, его педагогическая деятельность и взгляды. Юрьев: Типография К. Матисена, 1907. 50 с.
13. Державин Н. С. Педагогические идеалы Н. И. Пирогова. Тифлис: Типография Т. М. Ротинианца, 1907. 30 с.
14. Красновский А. А. Педагогические идеи Н. И. Пирогова. Москва: Учпедгиз, 1949. 194 с.
15. Федорук К. Р. Педагогические идеи Н. И. Пирогова как средство гуманистического воспитания учащихся юношеского возраста: Автореф. дис... канд. пед. наук. Смоленск, 2007. 19 с.
16. Порудоминский В. И. Пирогов. Москва: Молодая гвардия, 1969. 272 с.
17. Штрайх С. Я. Н. И. Пирогов. Москва: Журнально-газетное объединение, 1933. 160 с.
18. Пирогов Н. И. Дневник старого врача. Собрание соч. в 8 т. Москва: Гос. издат. мед. литературы, 1962. Т. VIII. С.69—352.
19. Зеньковский В. (протоиерей). Пирогов Николай Иванович. Москва: Русское мировоззрение, 2003. С. 559—561.
20. Каптерев П. Ф. Н. И. Пирогов как педагог-гуманист. Сб. статей: Современное значение педагогических идей Н. И. Пирогова. СПб.: Изд. о-ва экспериментальной педагогики, 1911. С.22—29.
21. Никольская А. А. Н. И. Пирогов: нравственный человек — цель воспитания. Советская педагогика. 1990; 11: 86—90.
22. Пирогов Н. И. Избранные педагогические сочинения. Москва: Педагогика, 1985. 496 с.
23. Жураковский Г. Е. Из истории просвещения в дореволюционной России. Москва: Педагогика, 1978. 158 с.
24. Карцов Н. С. Жизнь Н. И. Пирогова. Сб. статей: Современное значение педагогических идей Н. И. Пирогова. СПб.: Изд. о-ва экспериментальной педагогики; 1911. 4—21.
25. Шевченко Ю. Л., Козовенко М. Н. Духовное наследие Н. И. Пирогова. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова 2010; 5 (2): 3—9.
26. Догель И. М. Воспоминание о Н. И. Пирогове как учителя. Казань: Тип. Императорского ун-та, 1897. 10 с.
27. Егоров П. А., Руднев В. Н. Н. И. Пирогов — русский просветитель. Среднее профессиональное образование. 2006; 2: 46—8.
28. Кони А. Ф. Пирогов и школа жизни. Сб. статей: Памяти Н. И. Пирогова. СПб.: Школа и жизнь; 1910. 10—27.
29. Каптерев П. Ф. История русской педагогики. Пет-роград: Типография В. Безобразова и Ко, 1915. 746 с.

30. Малис Ю. Г. Н. И. Пирогов. Его жизнь и научно-общественная деятельность. Биографический очерк. СПб.: Типография П. П. Сойкина, 1893. 96 с.
31. Максименков А. Н. Николай Иванович Пирогов. Его жизнь и встречи в портретах и иллюстрациях. Москва: Медгиз, 1961. 211 с.
32. Брежнев А. П. Пирогов. Москва: Молодая гвардия, 1990. 512 с.
33. Добролюбов Н. А. О значении авторитета в воспитании. Собр. соч. в 9 т. М-Л.: Гослитиздат, 1961—1965. Т. 1: 493—514.
34. Чернышевский Н. Г. Заметки о журналах: Июль 1856 года. [О статье Н. И. Пирогова «Вопросы жизни», помещенной в «Морском сборнике»] Полное собрание сочинений в 15 т. Москва: Гослитиздат, 1947. 3: 684—9.
35. Ушинский К. Д. Избранные педагогические сочинения в 2 т. Москва: Педагогика; 1974. 2: 438 с.
36. Мечников И. И. О Н. И. Пирогове. Страницы воспоминаний. Москва: АМН СССР, 1946. С.65—6.
37. Прокофьева Е. А., Чмелева Е. В. Взгляды Н. И. Пирогова на воспитание детей. Вестник Православного Свято-Тихоновского гуманитарного университета. 2013; 4 (31): 102—12.
38. Сакулин Н. П. Н. И. Пирогов как педагог. Москва: А. А. Карцев, 1907. 47 с.
39. Пирогов Н. И. Философско-педагогические письма. Иваново: ИПК ПресСто, 2010. 425 с.
40. Острогорский А. Н. Н. И. Пирогов и его педагогические заветы. СПб.: Типография М. М. Стасюлевича, 1914. 179 с.
41. Религиозно-философские письма Н. И. Пирогова. Русская старина. 1916; 145 (1—2): 87—107.
42. Сикорский Н. И. Н. И. Пирогов как мыслитель и человек. Киев: Тип. С. В. Кульженко, 1910. 13 с.
43. Мусин-Пушкин А. А. Н. И. Пирогов как педагог. Петроград: Типография главного управления уделов, 1917. 148 с.
44. Антология педагогической мысли России первой половины XIX в. Москва: Педагогика, 1987. 559 с.
45. Трихина С. И. Трансформация религиозно-философского мировоззрения Н. И. Пирогова (по письмам к невесте 1842—1850 гг.). Бюллетень Национального научно-исследовательского института имени Н. А. Семашко. 2015; 3: 194—6.
46. Павлова Н. П. Современный контекст педагогических взглядов Н. И. Пирогова. Историко-педагогический журнал. 2014; 4: 95—102.
47. Любжин А. И. Оставить в покое недостижимое. Педагогическое наследие Н. И. Пирогова. Лицейское и гимназическое образование. 2002; 1—2: 65—70.
48. Вагнер В. Школьные идеалы Пирогова и современная действительность. СПб., 1911. 54 с.
49. Сонголов Г. И., Галеева О. П., Юдин А. А. Из педагогической сокровищницы Пирогова. Сибирский медицинский журнал. 2013; 8: 134—7.
50. Николай Иванович Пирогов. Великий целитель тела и воспитатель души. Сост. С. С. Старосивильский. Варшава: Тип. Варшавского учебного округа, 1907. 25 с.
51. Песковский М. Л. К. Д. Ушинский. Его жизнь и педагогическая деятельность. СПб.: Типография Ю. Н. Эрлих, 1893. 80 с.

REFERENCES

1. Abdulkhabirov M. A. Moral lessons from Nikolai Pirogov or Questions of life on Pirogov. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina. 2015; 2: 128—37. (in Russian)
2. Vladimirov V. G., Andreytsev A. N., Fedin A. I. The historical role of N. I. Pirogov in the development of education in Russia. Vestnik RGMU, 2010; (5): 87—92. (in Russian)
3. Geselevich A. M. N. I. Pirogov. Moskva: Meditsina, 1969. 62 s. (in Russian)
4. Zakharov I. S. Nikolay Pirogov: Surgeon, Teacher, Reformer. SPb.: Politekhnik, 1997. 250 s. (in Russian)
5. Konstantinov N. A., Medynskiy E. N., Shabaeva M. F. History of Pedagogy. Moskva: Prosveshchenie, 1982. 447 s. (in Russian)
6. Mazing Yu. A. Nikolai Ivanovich Pirogov: 200 years of Life in the History of Russia. Prostranstvo i vremya. 2010; 2: 203—21. (in Russian)
7. Oppel V. A. History of Russian Surgery. Critical essay in 2 parts. Vologda: Vologodskoe gos. izdatel'stvo, 1923. 409 s. (in Russian)
8. Zolotarev S. A. Views of N. I. Pirogov on the organization of school. Sb. statey: Sovremennoe znachenie pedagogicheskikh idey N. I. Pirogova. SPb.: Izd. o-va ehksperimentalnoy pedagogiki, 1911. S. 28—9. (in Russian)
9. Kapterev P. F. Development of the worldview of N. I. Pirogov. Zhurnal ministerstva narodnogo prosveshcheniya. 1915; 11: 51—101. (in Russian)
10. Boguslavskiy M. V. N. I. Pirogov: Pedagogical ideals and life realities. Problemy sovremennoy obrazovaniya. 2010; 6: 21—33. (in Russian)
11. Volkovich V. A. Friend of Mankind N. I. Pirogov. SPb.: Tipografiya O. V. Bogdanova, 1910. 159 s. (in Russian)
12. Grunskiy N. K. N. I. Pirogov, his Pedagogical Activity and Views. Yurev: Tipografiya K. Mattisena, 1907. 50 s. (in Russian)
13. Derzhavin N. S. Pedagogical Ideals N. I. Pirogova. Tiflis: Tipografiya T. M. Rotinianca, 1907. 30 s. (in Russian)
14. Krasnovskiy A. A. Pedagogical Ideas of N. I. Pirogov. Moskva: Uchpedgiz, 1949. 194 s. (in Russian)
15. Fedoruk K. R. Pedagogical ideas of N. I. Pirogov as a means of humanistic education of students of adolescence: Avtoref. dis... kand. ped. nauk. Smolensk, 2007. 19 s. (in Russian)
16. Porudominskiy V. I. Pirogov. Moskva: Molodaya gvardiya, 1969. 272 s. (in Russian)
17. Shtraykh S. Ya. N. I. Pirogov. Moskva: Zhurnalno-gazetnoe obединenie, 1933. 160 s. (in Russian)
18. Pirogov N. I. Diary of an Old Doctor. Sbranie soch. v 8 t. Moskva: Gos. izdat. med. literatury, 1962. T. VIII. S.69—352. (in Russian)
19. Zenkovskiy V. (protoierey). Pirogov Nikolai Ivanovich. Moskva: Russkoe mirovozzrenie, 2003. S. 559—561. (in Russian)
20. Kapterev P. F. N. I. Pirogov as a teacher-humanist. Sb. statey: Sovremennoe znachenie pedagogicheskikh idey N. I. Pirogova. SPb.: Izd. o-va ehksperimentalnoy pedagogiki, 1911. S.22—29. (in Russian)
21. Nikolskaya A. A. N. I. Pirogov: a moral person is the goal of education. Sovetskaya pedagogika. 1990; 11: 86—90. (in Russian)

22. Pirogov N. I. *Selected Pedagogical Works*. Moscow: *Pedagogika*, 1985. 496 s. (in Russian)
23. Zhurakovskij G. E. *From the History of Enlightenment in Pre-revolutionary Russia*. Moskva: *Pedagogika*, 1978. 158 s. (in Russian)
24. Kartszov N. S. *Life N. I. Pirogova*. Sb. statey: *Sovremennoe znachenie pedagogicheskikh idey N. I. Pirogova*. SPb.: Izd. o-va ehksperimentalnoy pedagogiki, 1911. 4—21. (in Russian)
25. Shevchenko Yu. L., Kozovenko M. N. *Spiritual heritage of N. I. Pirogov*. *Vestnik nacionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova*. 2010; 5 (2): 3—9. (in Russian)
26. Dogel I. M. *Memories of N. I. Pirogov as a Teacher*. *Kazan: Tip. Imperatorskogo un-ta*, 1897. 10 s. (in Russian)
27. Egorov P. A., Rudnev V. N. N. I. Pirogov — Russian enlightener. *Srednee professionalnoe obrazovanie*. 2006; 2: 46—8. (in Russian)
28. Koni A. F. *Pirogov and the school of life*. Sb. statey: *Pamyati N. I. Pirogova*. SPb.: *Shkola i zhizn*, 1910. 10—27. (in Russian)
29. Kapterev P. F. *The History of Russian Pedagogy*. Petrograd: *Tipografiya V. Bezobrazova i Ko*; 1915. 746 s. (in Russian)
30. Malis Yu. G. N. I. Pirogov. *His Life and Scientific and Social Activities*. *Bibliographic essay*. SPb.: *Tipografiya P. P. Sojkina*, 1893. 96 s. (in Russian)
31. Maksimenkov A. N. *Nikolay Ivanovich Pirogov. His Life and Meetings in Portraits and Illustrations*. Moskva: *Medgiz*, 1961. 211 s. (in Russian)
32. Brezhnev A. P. *Pirogov*. Moskva: *Molodaya gvardiya*, 1990. 512 s. (in Russian)
33. Dobrolyubov N. A. *On the meaning of the authority in the upbringing*. *Sobr. soch. v 9 t. M-L.: Goslitzdat*, 1961—1965. T. 1: 493—514. (in Russian)
34. Chernyshevskiy N. G. *Notes on magazines: July 1856*. [About article of N. I. Pirogov «Questions of Life», placed in the «Marine Collection»] *Polnoe sobranie sochineniy v 15 t.* Moskva: *Goslitzdat*, 1947. 3: 684—9. (in Russian)
35. Ushinskiy K. D. *Selected Pedagogical Writings in 2 vols*. Moskva: *Pedagogika*, 1974. 2: 438 c. (in Russian)
36. Mechnikov I. I. *About N. I. Pirogov. Pages of Memories*. Moskva: *AMN SSSR*, 1946. S.65—6. (in Russian)
37. Prokofeva Ye. A., Chmeleva E. V. *Views of N. I. Pirogov on the upbringing of children*. *Vestnik Pravoslavnogo Svyato-Tikhonovskogo gumanitarnogo universiteta*. 2013; 4 (31): 102—12. (in Russian)
38. Sakulin N. P. N. I. Pirogov as a Teacher. Moskva: A. A. Kartsev, 1907. 47 s. (in Russian)
39. Pirogov N. I. *Philosophical and Pedagogical Letters*. Ivanovo: *IPK PresSto*, 2010. 425 s. (in Russian)
40. Ostrogorskiy A. N. N. I. *Pirogov and his Pedagogical Precepts*. SPb.: *Tipografiya M. M. Stasyulevicha*, 1914. 179 s. (in Russian)
41. *Religious and philosophical letters of N. I. Pirogov*. *Russkaya starina*. 1916; 145 (1—2): 87—107. (in Russian)
42. Sikorskiy N. I. N. I. Pirogov as a Thinker and a Man. Kiev: *Tipografiya S. V. Kulzhenko*, 1910. 13 s. (in Russian)
43. Musin-Pushkin A. A. N. I. Pirogov as a Teacher. Petrograd: *Tipografiya glavnogo upravleniya udelov*, 1917. 148 s. (in Russian)
44. *Anthology of the Pedagogical Thought of Russia of the First Half of the XIX century*. Moskva: *Pedagogika*, 1987. 559 s. (in Russian)
45. Trikhina S. I. *Transformation of the religious and philosophical worldview of N. I. Pirogov (according to letters to the bride of 1842—1850)*. *Byulleten Natsionalnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta imeni N. A. Semashko*. 2015; 3: 194—6. (in Russian)
46. Pavlova N. P. *The modern context of the pedagogical views of N. I. Pirogov*. *Istoriko-pedagogicheskiy zhurnal*. 2014; 4: 95—102. (in Russian)
47. Lyubzhin A. I. *Leave alone the unattainable. Pedagogical heritage of N. I. Pirogov*. *Liceyskoe i gimnazicheskoe obrazovanie*. 2002; 1—2: 65—70. (in Russian)
48. Vagner V. *School Ideals of Pirogov and Modern Reality*. SPb., 1911. 54 s. (in Russian)
49. Songolov G. I., Galeeva O. P., Yudin A. A. *From the pedagogical treasury of Pirogov*. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 8: 134—7. (in Russian)
50. *Nikolay Ivanovich Pirogov. Great Healer of the Body and Educator of the Soul*. Sost. S. S. Starosivl'skiy. Varshava: *Tip. Varshavskogo uchebnogo okruga*, 1907. 25 s. (in Russian)
51. Peskovskij M. L. K. D. *Ushinskiy. His Life and Pedagogical Activity*. SPb.: *Tipografiya Yu. N. Ehrlix*, 1893. 80 s. (in Russian)

Поступила 25.10.2021.

Принята к печати 28.10.2021.

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 03.01.2022. Тираж 1126 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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