

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



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

Главный редактор
Ю. К. АБАЕВ

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

octapharma®



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№11/2016

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

Редакционная коллегия:

БЕЛЕЦКИЙ А. В.
БЮХЛЕР М. В. (Германия)
ВЕКСНЕР С. (США)
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.
ВОРОБЕЙ А. В.
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.
ДЕДОВ И. И. (Россия)
ЖАРКО В. И.
ЖЕРНОСЕК В. Ф.
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)
КАРПОВ И. А.
КЕВРА М. К.
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)
КРАСНЫЙ С. А.
КУБАРКО А. И.

МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)
МАНАК Н. А.
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)
МОХОРТ Т. В.
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)
ПФАЙФЕР Й. (Австрия)
СЛОБОЖАНИНА Е. И.
СМЫЧЕК В. Б.
СОРОКА Н. Ф.
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ЧУЧАЛИНА Г. (Россия)
ШОТТ А. В.

Редакционный совет:

БОЯРСКАЯ Н. И. (Минск)
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)
ГЕРАСИМЕНКО М. А. (Минск)
ДЕРКАЧ Ю. Н. (Витебск)
ЖИЛИН А. Д. (Могилев)
ЖУКОВА Н. П. (Минск)
ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Минск)
ЛЫЗИЦОВ А. Н. (Гомель)
МИХАЙЛОВСКИЙ В. П. (Брест)
НИЧИТАЙЛО М. Е. (Украина, Киев)

ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Гродно)
СТРИЖАК А. А. (Гродно)
СУКАЛО А. В. (Минск)
СУКОНКО О. Г. (Минск)
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ШИЛО В. Д. (Минск)
ЩАСТНЫЙ А. Т. (Витебск)
ЮРКЕВИЧ И. В. (Минск)

Дорогие коллеги!

Каждый врач, стремящийся подняться по лестнице научной карьеры должен иметь свидетельство активной научной деятельности — «документальный след» в виде публикаций в рецензируемых изданиях. На этом пути его ожидает преграда — контроль качества научной работы. Рецензируемый журнал — это не только источник информации, но и регулятор уровня публикаций, где рецензия — своеобразный фильтр для поступающих статей. Чем авторитетнее издание, тем выше требования и строже отбор.

Критика всегда некомфортна. Строгий рецензент не может доставить удовольствия, и здесь начинающий ученый не отстаёт от уже известного в обидчивости. Замечания воспринимаются как унижение и возмущенный автор, потеряв чувство объективности, шлет негодующие письма в редакцию с требованием оградить от «незаслуженных оскорблений». Неприятие научной работы, в которую вложено столько труда и потрачена уйма времени, а ее заклемили словами «бездоказательно», «повторения», «ненаучно», «плохой стиль» не может не вызвать раздражения и даже злости. Буря негативных эмоций — типичная реакция при первом прочтении рецензии.

Почему труд нескольких месяцев так безжалостно «раздавлен»? Самолюбие бывает настолько уязвлено, что трудно заставить себя прочесть рецензию повторно.

Мысленный поиск «мерзавца», который мог бы написать «такое» с целью обречения на «страшную месть», гневные письма, жалобы и апелляции лучше статью не сделают, но создадут негативное впечатление об авторе и осложнят дальнейшее сотрудничество с редакцией. Не стоит таить злобу, пенять на предвзятые оценки и несправедливое отношение, лучше вспомнить с каким сарказмом были восприняты труды Ч. Дарвина и других пионеров науки. Важно понять, объективная критика имеет созидательную цель — «отсеять негодное и улучшить годное». Внимательный анализ на «холодную» голову покажет, что рецензент (а это всегда опытный специалист) во многом прав.

Обычно авторов удручает длинный список замечаний, но это реальная возможность улучшить качество статьи. Если вы с чем-то не согласны, сообщите об этом в письме при отправлении статьи на повторное рассмотрение и приложите список ответов на вопросы и замечания. Избегайте соблазна обвинять рецензента. Мотивированный ответ и где необходимо опровержение произведут благоприятное впечатление. Учетные ответы на вопросы и пожелания увеличат шансы публикации вашей работы.

Надо ли все исправлять, корректируя текст? Следование буквально всем замечаниям вряд ли сделает статью лучше. Не нужно пытаться «угодить» рецензенту, а исправить лишь то, что касается принципиальных вопросов. Скрупулезная коррекция может нарушить стилистику текста и ухудшить его качество. После исправления автор увидит — статья буквально «оживла» и, не исключено, сразу будет принята к печати. Со временем придет осознание, насколько полезной оказалась эта «неудача» и как важно «прочесть» статью глазами рецензента. «Противник, ищущий наших ошибок, полезней, чем друг, старающийся их скрыть» (Леонардо да Винчи).

Отношение к критике — выбор каждого и зависит от оценки своей значимости. Нелегко быть равнодушным к критике, еще труднее относиться к ней объективно, чтобы воспользоваться содержащимися в ней зернами истины. Д. И. Менделеев поучал студентов: «Умейте всегда перенестись на точку зрения противоположного мнения — это и есть истинная мудрость». Нужно тренировать устойчивость к критике, которая всегда сопровождает научную деятельность, и помнить — все новое находит себе дорогу с большим трудом. Заносчивость и самоуверенность, особенно в начале научного пути, приводят лишь к разочарованиям, тогда как умение выслушать мнение оппонента делает самооценку более взвешенной, вырабатывает способность к полемике и совершенствует навыки научного спора. Только пройдя квалифицированную и строгую экспертизу, можно быть уверенным в качестве своей работы. «Без осужденья зарастешь травой, упрек полезен, как пропашка поля» (У. Шекспир).

Рецензируемые издания, наряду с советами по защите диссертаций являются каналами обратной связи, по которым медицинское сообщество регулирует уровень научных исследований, постоянно «подтягивая» его к высшему. При этом журналы действуют на всех ступенях карьеры ученого, тогда как советы по защитах — лишь на критических этапах его деятельности. Выполняют ли эту важную регулирующую функцию отечественные научные медицинские издания?

Клиническая медицина

- Давыдов Д. А., Мавричева Л. А., Черствый Е. Д.** Особенности рецепторного статуса лейомиом тела матки у пациенток с сочетанным аденомиозом 4

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Власова-Розанская Е. В.** Экспертно-реабилитационная помощь пациентам после трансплантации органов 10
- Гасич Е. Л., Еремин В. Ф., Немира А. С.** Генетическое разнообразие вируса гепатита В в Республике Беларусь 18

Лекции и обзоры

- Абаев Ю. К.** Прогресс медицины и кризис врачевания 23
- Мохорт Т. В.** Климактерический синдром и менопаузальная заместительная терапия — что изменилось? 30
- Истомин Ю. П., Артемьева Т. П., Церковский Д. А.** Фотодинамическая терапия в онкологии: основные исторические аспекты и этапы становления метода 37
- Янович О. О., Титов Л. П.** Полиморфизм генов факторов естественного иммунитета при хеликобактериозе 47

История медицины

- Коровкин В. С.** 125 лет туберкулину: страницы истории 55

Круглый стол

- Современный взгляд на проблему аллергии к белкам коровьего молока у детей 62

Обмен опытом

- Ролевич А. И.** Оценка прогностических схем при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии 68

В свободный час

- Размышления Нормана Казинса о лечении и выздоровлении 79

Clinical Medicine

- Davydov D. A., Mavricheva L. A., Cherstvy E. D.** Specific features of uterine corpus leiomyoma receptors status in patients with concomitant adenomyosis

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Vlasove-Rozanskaya E. V.** Expert rehabilitation aid to patients undergone organ transplantation
- Gasich E. L., Eremin V. F., Nemira A. S.** Genetic diversity of hepatitis B virus in Belarus

Lectures and Reviews

- Abayev Yu. K.** Progress of medicine and crisis of doctoring
- Mokhort T. V.** Climacteric syndrome and menopausal hormone therapy — what has changed?
- Istomin Yu. P., Artemiyeva T. P., Tserkovsky D. A.** Photodynamic therapy in oncology: basic historical aspects and stages of method development
- Yanovich O. O., Titov L. P.** Polymorphism of innate immunity genes in case of helicobacteriosis

History of Medicine

- Korovkin V. S.** 125 years of tuberculin: pages of history

Talking at Round Table

- Modern point of view at problem of childish allergy to cow's milk proteins

Sharing Experience

- A. I. Rolevich.** External validation of prognostic schemes in non-muscle invasive bladder cancer patients

At Leisure Time

- Norman Cousins' reflections on patient management and recovery



¹Д. А. ДАВЫДОВ, ²Л. А. МАВРИЧЕВА, ¹Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ

ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ЛЕЙОМИОМ ТЕЛА МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С СОЧЕТАННЫМ АДЕНОМИОЗОМ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
Городская гинекологическая больница, Минск, Беларусь

Цель исследования. Установить особенности рецепторного статуса лейомиом тела матки у пациенток с сочетанным аденомиозом.

Материал и методы. Исследовали операционные биоптаты 50 пациенток, которым была выполнена гистерэктомия по поводу лейомиомы тела матки или лейомиомы в сочетании с аденомиозом. На основании данных морфологического исследования сформированы 2 группы: группа с сочетанием лейомиомы и аденомиоза ($n=23$) и группа с изолированной лейомиомой ($n=27$). Выполнено иммуногистохимическое исследование срезов ткани лейомиоматозных узлов с оценкой показателей экспрессии α -рецептора эстрогенов ($ER-\alpha$), β -рецептора эстрогенов ($ER-\beta$), рецептора прогестерона (PR), рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), CD34, плотности сосудов микроциркуляторного русла, индекса пролиферативной активности.

Результаты. Во всех исследованных случаях в лейомиоме определялась экспрессия $ER-\alpha$, $ER-\beta$ и PR. При этом показатель экспрессии PR превосходил показатели экспрессии $ER-\alpha$ и $ER-\beta$. Особенности рецепторного статуса лейомиомы при сочетании с аденомиозом являются более высокие показатели экспрессии $ER-\beta$ и EGFR. Лейомиома при сочетании с аденомиозом отличаются от изолированных лейомиом более высоким показателем экспрессии CD34 в периваскулярных клетках. Экспрессия рецепторов половых гормонов и EGFR в различных по локализации клетках позволяет высказать предположение о гетерогенности клеточных популяций в лейомиоме, вероятно, представляющих собой различные стадии дифференцировки опухолевых клеток.

Заключение. Показатели экспрессии $ER-\beta$, EGFR и CD34 в лейомиоме в перспективе могут быть использованы для диагностики сочетанного аденомиоза при исследовании материала органосохраняющих миомэктомий.

Ключевые слова: лейомиома, аденомиоз, опухоль, рецепторы половых гормонов, CD34, рецептор эпидермального фактора роста.

SPECIFIC FEATURES OF UTERINE CORPUS LEIOMYOMA RECEPTOR STATUS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT ADENOMYOSIS

Objective. To determine specific features of the uterine corpus leiomyoma (L) receptor status in patients with concomitant adenomyosis (A).

Materials and methods. The hysterectomy specimens of 50 patients performed hysterectomy due to uterine corpus L or to L with concomitant A were studied. Basing on the morphological findings all cases were divided in two groups: a group of patients with L and concomitant A ($n=23$) and a group of patients with L only ($n=27$). Immunohistochemical analysis of the formalin embedded L node tissue sections fixed in paraffin was performed. The following parameters were evaluated: expression levels of estrogen α receptor ($ER-\alpha$), estrogen β receptor ($ER-\beta$), progesterone receptor (PR), epidermal growth factor receptor (EGFR), CD34, micro vessel density, and proliferation index.

Results. The $ER-\alpha$, $ER-\beta$ and PR expression was defined in all L patients the PR expression level being higher than the $ER-\alpha$ and $ER-\beta$ expression levels. Higher $ER-\beta$ and EGFR expression levels are specific for uterine corpus leiomyoma receptor status in patients with concomitant A. The CD34 expression level in perivascular cells was higher in L in cases with concomitant A as compared with the A lacking cases. The sex hormones receptors and EGFR expression in cells of different location suggests heterogeneity of cellular populations in L probably representing different stages of tumor cells differentiation.

Conclusion. The $ER-\beta$, EGFR, and CD34 expression levels in L may be useful for diagnosing concomitant A in future during morphological investigation of myomectomy specimens.

Key words: leiomyoma, adenomyosis, tumor, sex hormones receptors, CD34, epidermal growth factor receptor.

HEALTHCARE. 2016; 11: 4—9.

SPECIFIC FEATURES OF UTERINE CORPUS LEIOMYOMA RECEPTOR STATUS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT ADENOMYOSIS

D. A. Davydov, L. A. Mavricheva, E. D. Cherstvy

Лейомиома представляет собой доброкачественную опухоль, состоящую из гладкомышечных клеток и вариабельного количества фиброзной стромы. Аденомиоз является гетеротопией желез и стромы эндометриоидного типа в миометрий с перифокальной гиперплазией гладких миоцитов. Частота встречаемости лейомиомы матки достигает 50%, варьируя в зависимости от используемого метода диагностики и возрастной структуры исследуемой группы пациенток. Установлено, что от 15 до 85% лейомиом сочетаются с аденомиозом [1—3]. Несмотря на доброкачественный характер, они обуславливают мено- и метроррагии, болевые ощущения, нарушение функции тазовых органов, патологическое течение беременности и родов. Лейомиомы являются ведущей причиной гистерэктомии у пациенток в пременопаузе. При сочетании лейомиомы и аденомиоза имеют место более тяжелые клинические проявления, характеризующиеся худшим прогнозом в отношении сохранения детородной функции [4]. Кроме того, сочетанная патология сопряжена с рядом диагностических трудностей (выявление диффузного аденомиоза при наличии большого количества узлов лейомиом, дифференциальная диагностика узловых форм аденомиоза и лейомиом) [5].

В репродуктивном возрасте лишь около 30% пациенток с лейомиомой имеют симптомы, обуславливающие обращение за медицинской помощью [1]. Большинство случаев лейомиомы тела матки являются случайными находками при ультразвуковом исследовании. Таким образом, лейомиомы являются неоднородными по своим клиническим проявлениям. Резонно предположить, что их клиническая гетерогенность связана с определенными морфологическими различиями между случаями с относительно благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Учитывая, что лейомиомы и аденомиома являются гормонозависимыми патологическими субстратами, предполагаемые морфологические различия, вероятнее всего, связаны с механизмами эндо- и паракринной регуляции лейомиомы [6].

Эндокринная регуляция лейомиомы и аденомиомы осуществляется посредством влияния эстрогенов и прогестерона на специфические ядерные рецепторы опухолевых клеток. В дальнейшем передача сигнала опосредуется через систему факторов роста и их рецепторов [7].

Известно, что очаги аденомиомы обладают способностью к синтезу эстрогенов *in situ* [8]. Ввиду топографической близости лейомиомы и аденомиомы, а также наличия общих звеньев гормональной регуляции представляется возможным опосредованное эстрогенами влияние очагов аденомиомы на морфологию лейомиомы в случаях их сочетания. В соответствии с общепринятой концепцией возникновение и рост лейомиомы связан с пролиферацией периваскулярных клеток (в том числе перicyтов). По-видимому, главными точками приложения гормональных сигналов являются именно периваскулярные зоны роста.

Несмотря на первостепенное значение рецепторного статуса в патофизиологии лейомиом, данные литературы об особенностях их рецепторного статуса при сочетании с аденомиозом фрагментарны и порой противоречивы.

Цель исследования — установить особенности рецепторного статуса лейомиомы тела матки у пациенток с сочетанным аденомиозом.

Материал и методы

Материал исследования: операционные биоптаты 50 пациенток, которым была выполнена гистерэктомия по поводу лейомиомы тела матки или лейомиомы в сочетании с аденомиозом.

Критерии включения в исследование: морфологическая верификация диагноза лейомиомы или лейомиомы в сочетании с аденомиозом, отсутствие злокачественных новообразований половых органов, а также указаний в медицинской документации на предшествующую гормональную терапию в течение 1 мес перед операцией.

Все пациентки разделены на 2 группы в зависимости от диагноза: группа 1 (n=23) — лейомиомы в сочетании с аденомиозом, средний возраст пациенток составил 50,5 [47; 53] года; группа 0 (n=27) — изолированная лейомиома тела матки, средний возраст — 48 [42; 52] лет.

Значимые различия между пациентками исследованных групп по возрасту ($U=128,5$; $p=0,165$) и фазе менструального цикла отсутствовали.

Иммуногистохимическое исследование. Оптимальные режимы демаскировки антигенов и разведения первичных антител подбирались в процессе предварительной отработки материала. В качестве первичных антител использовали: моноклональное мышечное антитело к

CD34 («Dako») в разведении 1:200, поликлональные кроличьи антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) («Biogenex») в разведении 1:200, моноклональное мышинное антитело к рецептору прогестерона (PR) («Biogenex») в разведении 1:150, поликлональные кроличьи антитела к β -рецептору эстрогенов (ER- β) («Biogenex») в разведении 1:750, моноклональное мышинное антитело к α -рецептору эстрогенов (ER- α) («Dako») в разведении 1:150, моноклональное мышинное антитело к Ki-67 («Dako») в разведении 1:150. Результат реакции визуализировали при помощи систем детекции «EnVision» («Dako») и «Thermo Scientific». В качестве положительного контроля использована ткань плоскоклеточного рака кожи и гормон-рецепторпозитивного рака молочной железы. Отрицательный контроль — исключение инкубации с первичным антителом из процесса изготовления препаратов. Выполнено двойное иммуногистохимическое окрашивание срезов с использованием антител к CD34 и CD31.

Оценивали следующие показатели экспрессии: ER- α , ER- β , PR, EGFR, а также CD34 (эндотелиоцитами и периваскулярными клетками).

Плотность сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) определяли по количеству CD34+ в срезах сосудов МЦР в 1 поле зрения при увеличении объектива 40.

Индекс пролиферативной активности — по отношению количества клеток, экспрессирующих Ki-67, к суммарному количеству клеток в поле зрения при увеличении объектива 40, выраженному в процентах.

При оценке вышеупомянутых параметров использовали программы Digimizer 4 и Aperio Image Scope v12.1.0.5029. Для этого фотографировали 5—8 (в зависимости от характера распределения экспрессии конкретного маркера) случайных неперекрывающихся полей зрения каждого исследуемого гистологического препарата при увеличении объектива 40. Затем маркировали оцениваемые структуры и определяли показатели экспрессии как отношение количества пикселей, имеющих позитивное окрашивание, к суммарному количеству пикселей, составляющих изображение.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программного модуля STATISTICA 10.0. Значения оцениваемых параметров представлены в виде медиан

и интерквартильного диапазона [25; 75]. Поскольку распределение значений переменных отличалось от нормального, применялись непараметрические методы: тест Манна — Уитни для проверки значимости различий между группами, а также корреляционный анализ Спирмена — для оценки значимости и силы взаимосвязи между оцениваемыми параметрами.

Результаты и обсуждение

Ядерная экспрессия ER- α определялась в опухолевых лейомиоцитах в обеих исследованных группах и характеризовалась неоднородностью. Интенсивность экспрессии была от слабой до умеренной. Показатели экспрессии ER- α в группах 1 и 0 составили 0,002 [0,001; 0,016]% и 0,001 [0,001; 0,004]% соответственно. Различия показателей экспрессии ER- α статистически незначимы ($U=331$, $p=0,498$).

Экспрессию ER- β определяли в ядрах опухолевых лейомиоцитов, эндотелиоцитов, некоторых периваскулярных клеток. Интенсивность экспрессии была от умеренной до сильно выраженной. Медианы показателей экспрессии ER- β в группах 1 и 0 составили 5 [2; 9]% и 1 [0,4; 2,2]% соответственно. Различия показателей экспрессии ER- β статистически значимы ($U=4560$; $p<0,001$) (рис. 1).

Экспрессия PR определялась в ядрах опухолевых лейомиоцитов, эндотелиоцитов. Интенсивность ее была сильно выраженной. Особенностью распределения экспрессии PR в ткани лейомиомы по сравнению с двумя вышеупомянутыми маркерами являлось ее отсутствие вокруг части сосудов МЦР. Такие сосуды

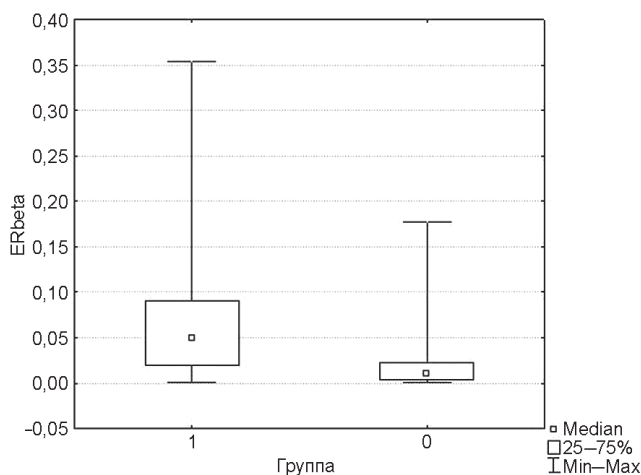


Рис. 1. Показатель экспрессии ER- β в группах 1 и 0

МЦР, окруженные периваскулярными клетками, не экспрессирующими PR, чаще наблюдались в группе 1. Показатели экспрессии PR в группах 1 и 0 составили 21,3 [12,1; 33,6]% и 21,1 [15,2; 31,1]% соответственно. Различия показателей экспрессии PR статистически незначимы ($U=9495$; $p=0,347$).

Экспрессия EGFR у пациенток из группы 0 выявлялась, главным образом, в цитоплазме и на мембране клеток периваскулярных зон, которые представляли собой группы клеток преимущественно веретеновидной формы (лейомициты, фибробласты, перициты), окружающие сосуд МЦР. Интенсивность экспрессии умеренная. Показатели экспрессии EGFR в группах 1 и 0 составили 0,15 [0,047; 0,3]% и 0,078 [0,037; 0,13]% соответственно. Различия показателей экспрессии EGFR были статистически значимы ($U=3375$; $p<0,001$) (рис. 2).

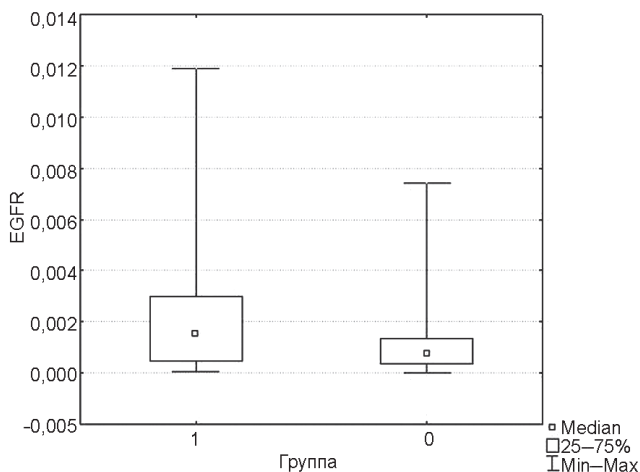


Рис. 2. Изменение показателя экспрессии EGFR в группах 1 и 0

Экспрессия CD34 в лейомиомах у пациенток из обеих групп выявлялась на мембране эндотелиоцитов. В большинстве исследованных случаев лейомиомы и во всех случаях сочетанной патологии были выявлены зоны периваскулярной экспрессии CD34. Клетки, экспрессирующие CD34, имели веретеновидную форму, располагались концентрически вокруг сосудов МЦР в виде муфт (рис. 3).

Интенсивность экспрессии сильно выраженная, сопоставима с внутренним контролем (эндотелиоцитами). Сосуды, окруженные муфтами клеток CD34+, статистически значимо чаще наблюдались в лейомиомах при наличии сочетанного аденомиоза. При двойном ИГХ-окрашивании с использованием антител к CD31

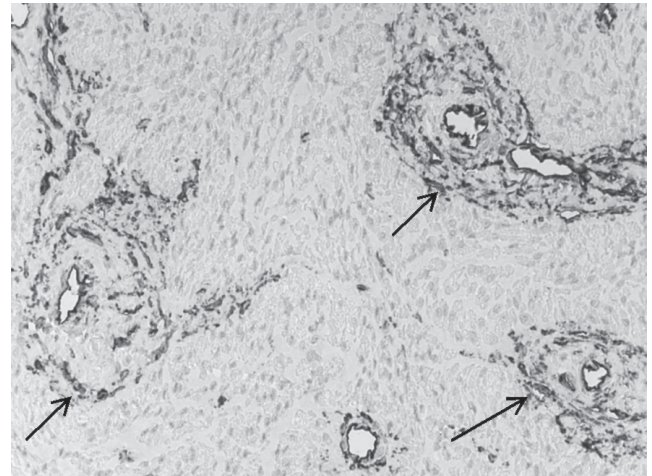


Рис. 3. Периваскулярная экспрессия CD34 (стрелки) в лейомиоме при сочетании с аденомиозом. Хромоген: диаминобензидин, контрокрашивание: гематоксилин. Ув. 20

и CD34 показано, что периваскулярные клетки CD34+ не экспрессируют CD31, то есть они не являются эндотелиальными. Показатели экспрессии CD34 в группах 1 и 0 составили 4,9 [2,9; 9,0]% и 3 [1,6; 4,9]% соответственно. Различия показателей экспрессии CD34 статистически значимы ($U=16917$; $p<0,001$) (рис. 4).

При этом плотность сосудов МЦР статистически значимо не различалась в обеих группах. Медиана плотности сосудов МЦР равнялась 9 [6; 14] в обеих группах ($U=25473,5$; $p=0,4$).

Индексы пролиферативной активности в группах 1 и 0 составили 0,74 [0,37; 1,98]% и 0,8 [0,24; 1,7]% соответственно. Различия индекса пролиферативной активности статистически незначимы ($U=2839,5$; $p=0,832$).

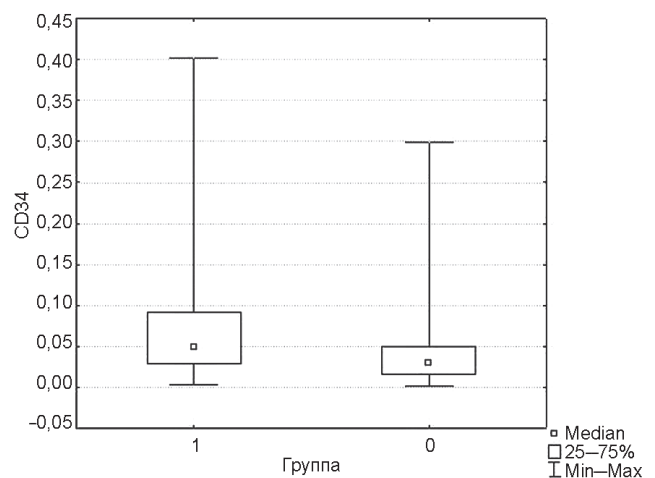


Рис. 4. Динамика показателя экспрессии CD34 в группах 1 и 0

Выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между наличием у пациенток аденомиоза и показателями экспрессии CD34, EGFR и ER- β в лейомиомах ($c_s=0,317$, $0,247$ и $0,487$ соответственно; $p < 0,05$).

Рост лейомиомы возможен только при одновременном воздействии на опухоль эстрогенов и прогестерона. Изолированное воздействие на лейомиому эстрогенов или прогестерона не вызывает ее увеличение. Экспрессия PR в лейомиоме зависит от уровня эстрогенов [6]. В настоящем исследовании выявлены статистически значимые различия между исследованными группами по показателю экспрессии ER- β в узлах лейомиомы. Кроме того, при сочетании ее с аденомиозом наблюдались статистически значимо более высокие показатели экспрессии CD34 и EGFR. В предшествующих исследованиях установлено, что эстрогены повышают экспрессию EGFR в лейомиоме [9, 10]. Вероятно, данное влияние эстрогенов на экспрессию EGFR опосредовано ER- β , что подтверждается полученными результатами: показатели экспрессии обоих маркеров статистически значимо выше при сочетанной патологии. Очаги аденомиоза, обладающие способностью к синтезу эстрогенов *in situ* [8], продуцируют субстрат для активации ER- β , что в конечном итоге приводит к повышению экспрессии EGFR.

Примечательной особенностью распределения PR в клетках лейомиомы было отсутствие экспрессии данного рецептора в ядрах периваскулярных клеток. При исследовании серийных срезов установлено, что данные периваскулярные PR-негативные зоны соответствуют участкам с максимальной экспрессией CD34 и EGFR. По данным литературы, периваскулярные клетки CD34+ могут представлять собой клетки микроокружения стволовых клеток опухоли. Предполагается, что функция описываемых клеток CD34+ может заключаться в опосредованном взаимодействии между стволовыми клетками опухоли, не имеющими собственных рецепторов, и внешними сигналами (гормоны, факторы роста, контактные межклеточные взаимодействия) [11]. Кроме того, клетки CD34+ могут представлять собой промежуточные стадии дифференцировки клеток лейомиомы. Стволовые клетки лейомиомы, имеющие генетический дефект, дают начало промежуточным формам опухолевых клеток, в конечном итоге

дифференцирующихся в клетки лейомиомы с типичным рецепторным статусом.

Таким образом, в лейомиоме имеется по меньшей мере 2 популяции клеток с принципиально различным рецепторным статусом: периваскулярные — CD34+, EGFR+, PR- и количественно преобладающие, не связанные с сосудами МЦР, CD34-, EGFR-, PR+ (рис. 5).

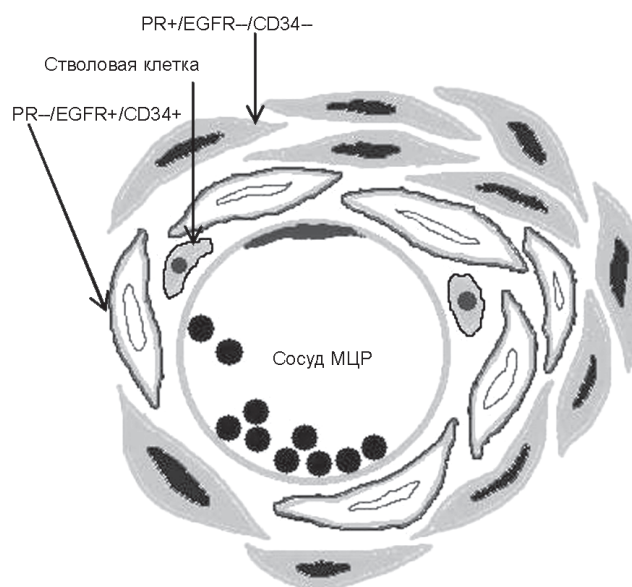


Рис. 5. Рецепторный статус клеток периваскулярных зон в лейомиоме

Выводы

1. Особенности рецепторного статуса лейомиомы тела матки при сочетании с аденомиозом являются более высокие показатели экспрессии ER- β и EGFR.
2. Лейомиома тела матки при сочетании с аденомиозом отличается от изолированных лейомиом более высоким показателем экспрессии CD34 в периваскулярных клетках.
3. Показатели экспрессии ER- β , EGFR и CD34 в лейомиоме в перспективе могут быть использованы для диагностики сочетанного аденомиоза при исследовании материала органосохраняющих миомэктомий.

Контактная информация:

Давыдов Денис Александрович — аспирант кафедры патологической анатомии.

Белорусский государственный медицинский университет. 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сп. тел. +375 17 278-95-92.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Д. А., М. Л. А., Ч. Е. Д.

Сбор и обработка материала: Д. Д. А., М. Л. А.

Статистическая обработка данных: Д. Д. А., Ч. Е. Д.

Написание текста: Д. Д. А., М. Л. А., Ч. Е. Д.

Редактирование: Д. Д. А., М. Л. А., Ч. Е. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Payson M., Leppert P., Segars J. *Epidemiology of myomas. Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2006; 33: 1—11.
2. Day Baird D., Dunson D. B., Hill M. C., et al. *High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 100—7.
3. Kairi-Vassilatou E., Kontogianni K., Salamalekis M., et al. *A clinicopathological study of the relationship between adenomyosis and other hormone-dependent uterine lesions. Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2004; 25: 222—4.
4. Taran F. A., Weaver A. L., Coddington C. C., Stewart E. A. *Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case-control study. Hum. Reprod.* 2010; 25(5): 1177—82.
5. Brosens J. J., de Souza N. M., Barker F. G., et al. *Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics. Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 102(6): 471—4.
6. Ishikawa H., Ishi K., Serna V. A., et al. *Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. Endocrinology.* 2010; 151(6): 2433—42.
7. Yu L., Saile K., Swartz C. D., et al. *Differential expression of receptor tyrosine kinases (RTKS) and IGF-I pathway activation in human uterine leiomyomas. Mol. Med.* 2008; 14(5—6): 264—75.
8. Urabe M., Yamamoto T., Kitawaki J., et al. *Estrogen biosynthesis in human uterine adenomyosis. Acta Endocrinol. (Copenh).* 1989; 121(2): 259—64.
9. Shimomura Y., Matsuo H., Samoto T., Maruo T. *Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2192—8.
10. Matsuo H., Kurachi O., Shimomura Y., et al. *Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma. Oncology.* 1999; 57(2): 49—58.
11. Diaz-Flores L., Gutierrez R., Garcia M. P., et al. *CD34+ stromal cells/fibroblasts/fibrocytes/telocytes as a tissue reserve and a principal source of mesenchymal cells. Location, morphology, function and role in pathology. Histol. Histopathol.* 2014; 29: 831—70.

Поступила 22.08.16.

ПОДПИСКА 2017

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Продолжается подписка
на журнал “Здравоохранение” на 1-е полугодие 2017 года.

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

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

Подписные индексы:

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

за рубежом — 74912

Не забудьте своевременно оформить подписку



Е. В. ВЛАСОВА-РОЗАНСКАЯ

ЭКСПЕРТНО-РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Цель исследования. Разработка системы экспертно-реабилитационной помощи пациентам после трансплантации органов (печени, почек, сердца).

Материал и методы. Обследованы 194 пациента после пересадки органов: 61 (31,4%) — после пересадки почки, 57 (29,4%) — печени, 76 (39,2%) — сердца. Средний возраст составил $49,4 \pm 2,3$ года. Обследование пациентов проводилось в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь протоколами диагностики и лечения.

Результаты. Представлены основные положения системы экспертно-реабилитационной помощи пациентам после перенесенной трансплантации органов (печени, почек, сердца). Приведены основные учреждения, направления деятельности, задачи, этапы и стадии системы экспертно-реабилитационной помощи пациентам после трансплантации органов. Определены основные положения профессиональной и социальной реабилитации пациентов после трансплантации органов.

Заключение. Разработана система экспертно-реабилитационной помощи пациентам после трансплантации органов (печени, почек, сердца), включающая реабилитационную и экспертную составляющие.

Ключевые слова: трансплантация, печень, почки, сердце, система экспертно-реабилитационной помощи, медицинская реабилитация, профессиональная реабилитация, социальная реабилитация.

EXPERT REHABILITATION AID TO PATIENTS UNDERGONE ORGAN TRANSPLANTATION

Objective. Development of the expert and rehabilitation aid system for patients undergone an organ transplantation (a liver, kidneys, heart).

Materials and methods. 194 patients were examined after organ transplantations including 61 (31.4%) persons undergone renal transplantations, 57 (29.4%) patients undergone liver transplantations, and 76 (39.2%) subjects undergone heart transplantations. The patients' average age was 49.4 ± 2.3 yrs. The patients were examined according to the Protocols for Diagnosis and Treatment approved by the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus.

Results. Basic provisions of the expert and rehabilitation aid system for patients undergone an organ (liver, kidneys, heart) transplantation are presented in the article. The main establishments, activities, tasks, stages and stages of the expert and rehabilitation aid system for patients undergone organ transplantations are defined.

Conclusion. Thus, during the research performed a system of the expert and rehabilitation aid to patients undergone organ (liver, kidneys, heart) transplantations including rehabilitation and expert components has been developed.

Key words: transplantation, liver, kidneys, heart, system of the expert and rehabilitation aid, medical rehabilitation, professional rehabilitation, social rehabilitation.

HEALTHCARE. 2016; 11: 10—17.

EXPERT REHABILITATION AID TO PATIENTS UNDERGONE ORGAN TRANSPLANTATION

E. V. Vlasova-Rozanskaya

В соответствии с Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2011—2015 гг. и программой мероприятий по укреплению здоровья населения и увеличению ожидаемой продолжительности жизни (п.п. 34, 36) приоритетными направлениями в политике сохранения здоровья нации в настоящее время считаются «обеспечение проведения трансплантации органов и тканей в РНПЦ трансплантации органов и тканей», «разработка и внедрение в стационарных и амбулаторно-поликлинических организациях современных технологий медицин-

ской реабилитации пациентов при заболеваниях различных профилей, а также пациентов, перенесших трансплантацию органов» [1].

Беларусь занимает 1-е место среди стран СНГ по количеству органных трансплантаций. Трансплантационная активность в стране в 2015 г. составила 25,5 операций на 1 млн населения. Это более чем в 2,5 раза выше, чем, к примеру, в России, и в 12 — чем в Украине. Хотя, если взять США (страна с наивысшим показателем трансплантационной активности), то там на 1 млн населения делают 90 операций по пе-

ресадаке органов в год. Словом, Беларусь держит хороший европейский уровень [2—4].

Улучшение состояния пациентов после трансплантации органов, увеличение продолжительности жизни реципиентов, ограничения в возможной трудовой активности, социальная недостаточность определяют необходимость оценки трудоспособности пациентов. Медико-социальная экспертиза (МСЭ) — это область науки и система практической деятельности, которая функционирует в здравоохранении и в установленном порядке определяет медицинские показания к социальной помощи и защите. Одним из основных предметов деятельности МСЭ является определение состояния трудоспособности лиц, у которых возникла необходимость путем экспертного обследования проверить наличие стойкой (или длительной временной) потери трудоспособности или значительного ее снижения вследствие заболевания, травмы или дефекта. То есть МСЭ является научно-методической основой, обеспечивающей правильное рациональное осуществление всех видов и форм социального обеспечения рабочих и служащих в случае постоянной или длительной потери или значительного снижения у них трудоспособности, является нормативным актом, определяющим право граждан на социальное обеспечение за счет государства в случае потери или снижения у них трудоспособности вследствие болезни или увечья.

Одним из основных понятий МСЭ является инвалидность и ее критерии.

Таким образом, медико-социальная экспертиза является основным звеном, связующим вопросы лечения пациентов, проведение восстановительно-реабилитационных мероприятий, с одной стороны, и вопросы экспертизы профессиональной пригодности, трудоспособности, оценки выраженности имеющихся ограничений жизнедеятельности, а, следовательно, и установления инвалидности — с другой.

Под термином «реабилитация» подразумевают систему государственных социально-экономических, медицинских, профессиональных, педагогических, психологических и других мероприятий, направленных на предупреждение временной или стойкой утраты трудоспособности и на скорейшее возвращение пациентов и инвалидов в общество и к общественно полезному труду. Основные усилия лечебных и реабилитационных мероприятий после трансплан-

тации органов направлены на профилактику посттрансплантационных осложнений, а также на предупреждение развития дисфункции трансплантата. Комплекс реабилитационных мероприятий пациентов после пересадки органов должен включать: физический аспект реабилитации, психологический аспект (предотвращение или устранение психических изменений, развившихся вследствие болезни, и создание условий для психологической адаптации пациента к изменившейся жизненной ситуации), профессиональный (трудоустройство или профессиональное обучение и переобучение пациентов), социально-экономический (взаимоотношение пациента и общества, пациента и семьи, возвращение ему экономической независимости и социальной полноценности) [5].

Цель исследования — разработка системы экспертно-реабилитационной помощи пациентам после трансплантации органов (печени, почек, сердца).

Материал и методы

Обследованы 194 пациента после пересадки органов, из них 61 (31,4%) — почки, 57 (29,4%) — печени, 76 (39,2%) — сердца.

Для решения поставленных в исследовании задач сформирована целевая выборка, состоящая из 61 пациента, перенесшего трансплантацию почек: 39 (63,9%) мужчин и 22 (36,1%) женщины. Средний возраст обследованных составил $45,3 \pm 1,4$ года. В структуре инвалидности можно отметить следующее: до трансплантации 1-я группа инвалидности установлена у 52,5% пациентов, 2-я — у 47,6%. После трансплантации 1-я группа определена у 70,5% пациентов, 2-я группа — у 29,5%. Через 2 года наблюдения преобладала 2-я группа (60,8%), 1-я — у 23 (39,2%) пациентов.

Также сформирована целевая выборка, состоящая из 57 пациентов, перенесших трансплантацию печени: 29 (50,9%) мужчин и 28 (49,1%) женщин. Средний возраст обследованных составил $44,4 \pm 1,6$ года. В структуре инвалидности до трансплантации печени 3-я и 2-я группы установлены у одинакового числа пациентов — по 46,5%, 1-я группа — у 7%. После трансплантации: 1-я группа — у 26,3% пациентов, 2-я — у 73,7%. Через 1 и 2 года после трансплантации структура инвалидности оставалась такой же.

Проанализированы результаты обследования 76 пациентов после пересадки сердца, из них 68 (89,5%) мужчин и 8 (10,5%) женщин. Средний

возраст составил $55,2 \pm 3,6$ года. До трансплантации 2-я группа инвалидности определялась у 64 (84,2%) человек, 1-я — у 12 (15,8%). После трансплантации и через 2 года у 100% пациентов установлена 1-я группа инвалидности.

Обследование пациентов проводилось в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь протоколами диагностики и лечения.

Математическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), стандартной ошибки средней арифметической (m), достоверности разницы (p) по критерию Стьюдента, коэффициента корреляции. Обработку данных осуществляли с помощью пакетов программ Microsoft Excel, STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Система экспертно-реабилитационной помощи пациентам после трансплантации органов создается с целью обеспечения оптимальных условий для организации и проведения экспертных мероприятий, направленных на определение групп инвалидности, формирование программ реабилитации, мероприятий по реализации индивидуальных программ реабилитации (ИПР) инвалидов с целью восстановления их социального статуса и интеграции реабилитанта в жизнь общества. Она представляет собой совокупность управленческих структур, экспертных, реабилитационных служб и учреждений различной ведомственной принадлежности, которые на основе единых методологических подходов, целей и задач осуществляют комплекс мероприятий по медико-социальной экспертизе, медицинской, профессиональной и социальной реабилитации инвалидов.

Система экспертно-реабилитационной помощи пациентам после трансплантации органов должна включать.

1. Органы государственного управления (здравоохранения, труда и социальной защиты населения, образования, архитектуры и градостроительства, культуры, физической культуры), региональные учреждения службы занятости населения и подведомственные им структуры в городах и районах Республики Беларусь:

2. Специализированные реабилитационные учреждения различного профиля:

— реабилитационно-экспертные (учреждения медико-социальной экспертизы);

— реабилитационно-медицинские (отделения, центры медицинской реабилитации пациентов и инвалидов);

— реабилитационно-образовательные (центры медико-социальной и профессиональной реабилитации инвалидов и другие специализированные учебные заведения для инвалидов);

— реабилитационно-производственные (специализированные предприятия инвалидов, участвующие в выполнении программ реабилитации);

— реабилитационно-социальные (спортивные клубы инвалидов, клубы по интересам и пр.).

3. Учреждения социального обслуживания населения, имеющие в своем составе подразделения по реабилитации инвалидов или структуры по работе с инвалидами (кружки самодельного творчества в территориальных центрах социального обслуживания населения и пр.).

4. Предприятия реабилитационной индустрии — специализированные производственные предприятия, деятельность которых направлена на разработку, освоение и выпуск технических средств реабилитации инвалидов (средства передвижения, вспомогательные технические средства и т. д.)

Основные направления деятельности региональной службы экспертно-реабилитационной помощи лицам после трансплантации органов должны отражать потребности пациентов и инвалидов, выраженные в рекомендациях плана реабилитации или ИПР, и включать:

— проведение МСЭ, определение состояния трудоспособности;

— проведение медицинской реабилитации — физио-, механо-, кинезо-, эрго-, психо-, трудотерапия и т. д.;

— проведение профессиональной реабилитации — профориентации, профессионального обучения и переобучения, рационального трудоустройства и профессионально-производственной адаптации инвалида;

— проведение социально-бытовой реабилитации, включающей социально-средовую ориентацию и социально-бытовую адаптацию инвалидов;

— обеспечение техническими средствами реабилитации (спецавтотранспорт, вспомогательные технические средства и т. д.), обучение пользованию этими средствами;

— создание условий для полноценного отдыха, активных занятий спортом, пользования достижениями отечественной и мировой культуры, реализации творческого потенциала;

— формирование безбарьерной среды жизнедеятельности и обеспечение им беспрепятственного доступа к объектам социальной инфраструктуры.

Достижение положительных результатов в экспертно-реабилитационной помощи пациентам после пересадки органов должно обеспечиваться путем выполнения следующих задач:

- формирование стратегии развития службы МСЭ и реабилитации на территории республики, взаимное согласование планов перспективного развития экспертно-реабилитационных отраслей и учреждений;
- разработка комплексных программ реабилитации — региональных и местных;
- проведение реабилитационных мероприятий согласно ИПР;
- обеспечение комплексности, последовательности и преемственности экспертных, реабилитационных мероприятий при координации усилий экспертных, реабилитационных учреждений различной направленности и издания совместных согласованных нормативно-правовых актов;
- внедрение современных экспертных, реабилитационных технологий, выбор и разработка единых методик учета и оценки эффективности реабилитационных мероприятий;
- подготовка специалистов по МСЭ, реабилитации пациентов после трансплантации органов, организация совместного обучения и освоения передового опыта;
- выполнение научно-исследовательских работ по проблемам медико-социальной экспертизы и реабилитации пациентов после пересадки органов и внедрение на территории республики научно-методических разработок в этой области;
- подготовка согласованных аналитических обзоров по состоянию МСЭ и реабилитации пациентов после пересадки органов, информационных материалов, справок, справочников, методических документов.

Система экспертно-реабилитационной помощи пациентам, перенесшим трансплантацию органов, должна включать следующие стадии:

- реабилитационно-экспертная диагностика, в том числе оценка ограничений жизнедеятельности; определение реабилитационного потенциала и критериев инвалидности;
- проведение реабилитации на лечебно-реабилитационном этапе, стационарном этапе ранней медицинской реабилитации, амбулаторно-поликлиническом и домашнем этапах;

- проведение первичной МСЭ;
- определение клинико-реабилитационных групп;
- составление ИПР;
- реализация ИПР;
- проведение повторной МСЭ;
- оценка эффективности проведенной реабилитации.

Первая стадия — реабилитационно-экспертная диагностика — включает оценку последствий трансплантации органов, которая является объектом МСЭ и реабилитации. Оценка выраженности нарушенных функций и способностей проводится по функциональным классам. При этом оцениваются имеющиеся у реабилитанта нарушения и ограничения жизнедеятельности, приводящие к социальной недостаточности.

Результат реабилитационно-экспертной диагностики связан с оценкой ограничений жизнедеятельности; определением реабилитационного потенциала; определением критериев инвалидности.

Основную работу по определению состояния здоровья пациента ведут лечебно-профилактические учреждения, обследуя функции органов и систем организма, способных влиять на ограничение жизнедеятельности или стать причиной нарушений, приводящих к инвалидности.

Данные параметры необходимы для проведения МСЭ и получения мер социальной защиты, предусмотренных инвалидам.

Вторая стадия — определение реабилитационного потенциала — направлена на определение адекватных целей и задач реабилитации.

Третья стадия — проведение реабилитации на лечебно-реабилитационном этапе, стационарном этапе ранней медицинской реабилитации, амбулаторно-поликлиническом и домашнем этапах.

Четвертая стадия — проведение первичной МСЭ — подразумевает оценку степени выраженности отдельных нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной дезадаптации, имеющихся у реабилитанта вследствие перенесенного заболевания и операции; изучение динамики предыдущей инвалидности (если она имела место), изучение профессионального маршрута и определение основной профессии реабилитанта; изучение его социального и бытового статуса, предварительное предполагаемое экспертное решение на момент проведения первичной МСЭ.

Пятая стадия — определение клинико-реабилитационных групп — является логическим продолжением предыдущей стадии. Реабилитанты распределяются на группы в зависимости от степени выраженности ограничений жизнедеятельности, типа и уровня инвалидизирующих последствий, имеющегося реабилитационного потенциала.

Шестая стадия — составление ИПР. По результатам проведения предыдущих этапов врач-реабилитолог составляет ИПР конкретного реабилитанта, в которой отражаются исходное состояние нарушенных функций и имеющихся ограничений жизнедеятельности, ставится конкретная цель реабилитации и указывается планируемый объем реабилитационных мероприятий с точной их дозировкой и порядком осуществления.

Седьмая стадия — реализация ИПР — предполагает выполнение тех реабилитационных мероприятий, которые были запланированы при ее составлении, включая психологические, физические, рефлекторные, медикаментозные методы, методы диетотерапии, бытовой адаптации, трудотерапии, «школы пациента» и др. В ходе выполнения ИПР пациента осматривает врач-реабилитолог, осуществляет динамический контроль для коррекции проводимой реабилитации и промежуточной оценки ее качества и эффекта. Управление ведомственными реабилитационными службами и реабилитационными учреждениями, проводящими мероприятия по реализации ИПР в соответствии с ведомственными нормативными актами, следует оставить за соответствующими органами государственного управления, которые обеспечивают организационно-методическое руководство подведомственными структурами, координируют и контролируют их деятельность, в рамках своей компетенции несут ответственность за проведение реабилитационных мероприятий.

Восьмая стадия — оценка эффективности проведенной реабилитации — подводит итог реабилитационным мероприятиям и определяет полученный эффект. При этом должен оцениваться уровень достижения поставленной цели. Это возможно путем сравнения исходного состояния и достигнутого уровня трудоспособности реабилитанта, степени выраженности и ограничений жизнедеятельности до и после реабилитации, оценивается техническое исполнение ИПР в зависимости от запланированной помощи, полнота выполнения ИПР. На

этой же стадии реабилитационного процесса составляются рекомендации по дальнейшей медицинской или профессиональной реабилитации (в случае угрозы потери профессиональной пригодности, необходимости приобретения новой профессии или адаптации рабочего места), мероприятиям социальной реабилитации.

Таким образом, система экспертно-медицинской помощи пациентам, перенесшим трансплантацию органов, позволяет в каждом конкретном случае правильно ставить цель, определять состояние трудоспособности, решать экспертные вопросы, составлять ИПР и достигать запланированного результата, что и является положительным итогом работы.

Экспертно-реабилитационная помощь пациентам после трансплантации органов начинается со стационарного лечебно-реабилитационного этапа. Реабилитация проводится в отделениях интенсивной терапии и реанимации и специализированных отделениях центров трансплантологии, РНПЦ трансплантологии органов и тканей, РНПЦ «Кардиология». В соответствии с программами реабилитации на данном этапе проводятся лечебная физическая культура (дыхательная гимнастика, массаж, тренировки малых мышечных групп, дыхательные тренировки вдоха и выдоха с использованием спирометров), физиотерапевтическая и психологическая реабилитация.

Следующий этап — стационарный этап ранней медицинской реабилитации. Проводится в стационарных отделениях ранней медицинской реабилитации по соответствующим программам. На данном этапе используется психотерапия, методы ЛФК, дозированная ходьба, массаж, эрготерапия, велотренировки, тренировки на тредмиле, физиотерапевтические методы, «школы пациентов», лечебное питание.

Далее следует амбулаторно-поликлинический этап, где наряду с проведением реабилитации осуществляется экспертиза трудоспособности пациентов после пересадки органов. Назначаются лечебная гимнастика, дозированная ходьба, терренкур, велотренировки, тренировки на тредмиле, используются элементы спортивных игр, физиотерапевтические, психологические реабилитационные мероприятия.

Кроме того, существует домашний этап реабилитации и этап поздней медицинской реабилитации, где реабилитационные мероприятия проводятся по соответствующим программам.

У всех пациентов, перенесших трансплантацию, развиваются инвалидизирующие проявления, возникает необходимость проведения экспертной оценки степени выраженности ограничений жизнедеятельности. МРЭКи являются следующим звеном системы. На данном этапе осуществляется экспертиза стойкой утраты трудоспособности, определяются группы инвалидности, меры социальной защиты, составляются ИПР.

Профессиональная реабилитация — комплекс мероприятий, направленных на полное или частичное восстановление трудоспособности, включающий профессиональную ориентацию, профессиональную подготовку, переподготовку и повышение квалификации инвалидов. Профессиональная реабилитация неразрывно связана с трудовой реабилитацией — комплексом мероприятий, направленных на обеспечение возможности получения и (или) сохранения подходящей работы, включающих адаптацию к трудовой деятельности и рациональное трудоустройство.

Профессиональная реабилитация пациентов, перенесших трансплантацию органов, является самой общественно значимой формой реабилитации, так как в Беларуси сохраняется необходимость трудовой деятельности каждого гражданина для обеспечения своей жизни. Поэтому реабилитационный процесс, в результате которого гражданин приступил к профессиональной деятельности, считается наиболее плодотворным, а трудоустройство инвалида является конечной целью реабилитации в большинстве индивидуальных программ реабилитации. Однако в современных социально-экономических условиях эта цель вступает в противоречие с целями и государственного, и коммерческого секторов, которые направлены на получение максимальной прибыли (дохода). Справедливости ради следует сказать, что в этом нет непримиримого антагонизма. Более того, проблему с конкурентоспособностью инвалидов на рынке труда, вероятно, следует решать не путем поиска средств воздействия на работодателей, а за счет повышения профессионализма самих инвалидов. Лишь одна категория этих граждан заслуживает государственного вмешательства в трудоустройство — инвалиды, которые по заключению экспертов способны осуществлять трудовую деятельность только в условиях специализированных производств.

Профессиональную реабилитацию следует разделить на три этапа:

— профессиональная ориентация, завершающаяся выбором профессии;

— профессиональное обучение, заканчивающееся получением новой профессии;

— трудоустройство на специализированное рабочее место, трудовая адаптация к нему либо только трудовая адаптация к рабочему месту общего профиля.

Профессиональная ориентация инвалидов включает:

— анализ медицинского, психологического, образовательного, профессионального и социального уровней инвалидов и их возможного развития;

— профессиональную информацию и консультацию;

— профессиональный подбор.

Рациональное трудоустройство пациента или инвалида, перенесшего трансплантацию органа, предполагает наиболее полное соответствие функциональных возможностей организма требованиям, предъявляемым профессией, как в плане преимущественного использования наиболее развитых функций, так и в плане охраны функционально неполноценного органа или системы, то есть способность пациента или инвалида длительное время работать на данном рабочем месте в конкретных производственных условиях без ущерба здоровью.

Профессиональная реабилитация пациентов после трансплантации органов базируется на интегральной оценке клинико-функциональных, психологических и социальных факторов и их сопоставлении с требованиями, предъявляемыми профессией и условиями труда пациента.

На данном этапе реабилитации решаются следующие задачи.

1. Проведение экспертизы профессиональной пригодности, а при отсутствии профессии — профессиональная ориентация.

2. Профессиональный подбор новой профессии, профессиональная адаптация к выбранной профессии.

3. Тренировка профессионально значимых функций пациента с помощью различных физических средств, в том числе с использованием целенаправленной трудотерапии на конкретном рабочем месте или стендовых моделей трудовых процессов.

4. Консультирование и оказание помощи в медико-социальных и психологических аспектах в целях адаптации к новому состоянию, выработки установок к активной трудовой реабили-

литации и сотрудничеству со специалистами-реабилитологами.

5. Консультация и оказание помощи в профессиональной реабилитации и восстановлении профессиональной престижности с учетом предыдущей деятельности.

6. Выдача рекомендаций и оказание услуг в медико-социальных, бытовых, психологических аспектах, связанных с приобщением пациента или инвалида к трудовой деятельности, для обеспечения его нормального существования при ограниченных возможностях и наличии спецусловий, необходимых для инвалида и его участия в трудовой деятельности.

К организациям, занимающимся профессиональной и трудовой реабилитацией, относятся:

- учреждения образования;
- комитет по труду, занятости и социальной защите Минского городского исполнительного комитета, управления (отделы) по труду, занятости и социальной защите областных, городских, районных исполнительных комитетов;
- организации, создающие рабочие места для инвалидов, и организации, осуществляющие адаптацию инвалидов к трудовой деятельности;
- организации общественных объединений инвалидов, занимающиеся профессиональной и трудовой реабилитацией;
- иные организации, занимающиеся профессиональной и трудовой реабилитацией.

Индивидуальные предприниматели занимаются профессиональной и трудовой реабилитацией инвалидов в порядке, определенном законодательством Республики Беларусь.

Социальная реабилитация — комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества жизни реабилитанта посредством создания условий для его независимого проживания и интеграции в общество.

Социальная реабилитация инвалидов включает: социальную адаптацию; обеспечение инвалидов техническими средствами социальной реабилитации; социальное обслуживание инвалидов на дому, в том числе оказание им повседневной помощи; развитие творчества, физической культуры и спорта; иные виды социальной реабилитации в соответствии с ИПР.

Социальная реабилитация пациентов, перенесших трансплантацию органов, должна осуществляться в нескольких формах, в том числе и обеспечение техническими средствами реби-

литации для различных видов бытовой деятельности. Потребность в некоторых видах технических средств (точнее, показания к государственному бесплатному обеспечению этими средствами) определяется МРЭК, заносится в ИПР. Деятельностью в этой сфере занимаются государственные органы и учреждения, в обязанность которых входит выдача технических средств за счет государства, а также негосударственные, особенно благотворительные, организации. Из государственных структур необходимо назвать учреждения здравоохранения, которые обязаны обеспечивать инвалидов техническими средствами медицинской реабилитации и средствами медицинского назначения, учреждения социальной защиты, выдающие костыли, транспортные средства и др., а также стационарные учреждения разных ведомств, которые в соответствии с законом обязаны обеспечивать проживающих в них инвалидов необходимыми техническими средствами.

Все большее значение приобретает работа центров реабилитации и центров другой профилизации по обучению образу жизни.

Немаловажное значение имеет социально-досуговая деятельность. К ней обычно относят ту деятельность, которая обеспечивает социально-психологическую комфорт человека. Нередко для реабилитанта такая деятельность является одним из важных инструментов поддержания его самочувствия, повышения самооценки и, как следствие, ориентации на достижение положительного реабилитационного эффекта.

Имея возможность реализовывать свой творческий потенциал, демонстрировать свои достижения общественности, пациент наполняет цель реабилитации социальным смыслом. К сожалению, критерии, по которым определялась бы потребность в этой форме реабилитации, не разработаны, поэтому специалисты медико-социальной экспертизы обычно дают очень расплывчатые рекомендации. Конкретные виды деятельности выбирают сами реабилитанты. Обычно инвалидам предоставляются скидки при оплате пользования учреждениями культуры, творчества, спортивными сооружениями.

К организациям, занимающимся социальной реабилитацией, относятся:

- государственные организации, подчиненные республиканским органам государственного

го управления, иным государственным организациям, подчиненным правительству Республики Беларусь, в компетенцию которых входит осуществление мероприятий, направленных на улучшение качества жизни;

— стационарные учреждения социального обслуживания;

— центры медико-социальной и (или) социальной реабилитации;

— центры коррекционно-развивающего обучения и реабилитации;

— территориальные центры социального обслуживания населения;

— организации общественных объединений инвалидов;

— организации, занимающиеся художественным творчеством;

— организации физической культуры и спорта.

Индивидуальные предприниматели занимаются социальной реабилитацией инвалидов в порядке, определенном законодательством Республики Беларусь.

Для совершенствования системы экспертно-реабилитационной помощи перенесшим трансплантацию органов, необходимо проведение следующих мероприятий.

1. В области медицинского обслуживания:

— развитие, совершенствование и обеспечение функционирования системы оказания специализированной медицинской помощи;

— внедрение новейших технологий ранней диагностики, лечения и реабилитации пациентов и инвалидов, перенесших трансплантацию органов;

— определение групп повышенного риска развития осложнений для оптимизации оказания адресной медицинской помощи.

2. В области комплексной системы экспертно-реабилитационной помощи:

— формирование и практическая реализация единых подходов к комплексной медико-социальной экспертизе и реабилитации пациентов, перенесших трансплантацию органов, включая медицинские, профессиональные, трудовые и социальные аспекты;

— разработка и внедрение единых программ реабилитационно-экспертной диагностики, протоколов наиболее эффективных технологий комплексной реабилитации пациентов, перенесших трансплантацию органов;

— оценка показателей результативности и эффективности экспертных, реабилитационных

мероприятий, оценка их соответствия целевым показателям.

3. По организационно-аналитическому обеспечению:

— совершенствование механизмов взаимодействия и координации совместной деятельности по реализации единой экспертно-реабилитационной помощи для пациентов после пересадки органов;

— формирование адекватного восприятия населением проблем трансплантологии на основе реализации общей информационной политики;

— использование Интернета как источника получения информации соответствующей направленности, других современных информационных технологий наряду с традиционными методами информационной работы;

— организация обратного потока информации от населения к органам власти, состоящего из аналитических материалов по социально-психологическому климату, о состоянии дел по ходу выполнения принятых решений и о возможных последствиях принятия этих решений; по ожидаемым эффектам от планируемых мероприятий, программ, публикаций.

Контактная информация:

Власова-Розанская Елена Валерьевна — к. м. н., заведующая лабораторией медицинской экспертизы и реабилитации при терапевтической патологии.
Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации.
223027, пос. Городище, Минский р-н, Минская обл.;
сл. тел. +375 17 507-03-83.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. *About the approval of the National program of demographic safety of Republic of Belarus for 2011—2015: Decree of the President of the Republic of Belarus of August 11, 2011 № 357: Amendments and changes to Decree of the President of the Republic of Belarus of September 12, 2012 № 406 (Nacional'nyj pravovoj Internet-portal Respubliki Belarus', 14.09.2012, 1/13752). (in Russian)*
2. *Danovich Gabrijel' M. Transplantation of a Kidney. Gabrijel' M. Donovich; translated from English; Ya. G. Moysyuka (ed.). M. GEOTAR-Media; 2013. 848 p. (in Russian)*
3. *Avunduk K. Transplantation of a Liver. K. Avunduk. Gastroenterology: translated from English; E. L. Nikonova, N. V. Pervuhovoy (eds.). M.: Izd-vo Praktika; 2013. 700 p. (in Russian)*
4. *Shumakov V. I. Transplantation of Heart. M.: Izd-vo MIA; 2006. 404 p. (in Russian)*
5. *Smychek V. B. Rehabilitation of patients and invalids. Minsk: Med. Lit; 2009. 560 p. (in Russian)*

Поступила 18.04.16.

Е. Л. ГАСИЧ, В. Ф. ЕРЕМИН, А. С. НЕМИРА

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА В В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Приведены данные распределения генотипов/подгенотипов вируса гепатита В у пациентов, проживающих в различных регионах Республики Беларусь, выявленные с использованием современных биоинформационных методов исследования. Установлена зависимость частоты распространения отдельных генотипов/подгенотипов вируса у пациентов с различными путями инфицирования. Установлены генотипы/подгенотипы вируса гепатита В, доминирующие в стране в настоящее время.

Ключевые слова: вирус гепатита В, генотипы/подгенотипы, молекулярная эпидемиология вируса гепатита В, секвенирование, филогенетический анализ.

GENETIC DIVERSITY OF HEPATITIS B VIRUS IN BELARUS

Data of hepatitis B virus (HBV) genotypes/subgenotypes distribution among patients from different regions of the Republic of Belarus identified using advanced bioinformatics research methods are presented. The frequency distribution shows the correlation of individual virus genotypes/subgenotypes in groups of patients with various ways of infection. The HBV genotypes/subgenotypes dominant in the country at the present time have been identified.

Key words: HBV, genotypes/subgenotypes, molecular epidemiology of HBV, sequencing, phylogenetic analysis.

HEALTHCARE. 2016; 10: 18—22.

GENETIC DIVERSITY OF HEPATITIS B VIRUS IN BELARUS

E. L. Gasich, V. F. Eremin, A. S. Nemira

Парентеральные инфекции остаются серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире. Наиболее распространенной из них является вирусный гепатит В (ВГВ). С конца 90-х годов начата массовая вакцинация против ВГВ в большинстве стран мира, что привело к снижению заболеваемости острыми формами болезни. В то же время показатели заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ) остаются достаточно высокими. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире 240 млн человек хронически инфицированы ВГВ, что определяется наличием положительной реакции на HBsAg в течение по крайней мере 6 мес. Ежегодно от инфекции гепатита В умирают приблизительно 780 000 человек: 650 000 — от цирроза и рака печени в результате хронической инфекции гепатита В и еще 130 000 — от острого гепатита В [1].

Генетическое разнообразие генома ВГВ позволило выделить 10 генотипов, обозначенных буквами от А до Н. Генотипы, являющиеся вариантами вируса, отличаются друг от друга по нуклеотидным последовательностям не менее чем на 7,5%. Большое разнообразие генотипов ВГВ привело к разделению некоторых генотипов на подгенотипы, обозначаемые цифрами, имеющими более 4%, но менее 7,5% различий по нуклеотидным последовательностям. Генотипы Е, G и Н в настоящее время не разделены на подгенотипы [2].

Генотипы ВГВ имеют устойчивое географическое распределение. В странах Юго-восточной Азии и Японии доминируют генотипы В и С, в странах Средиземноморья — D, представленный подгенотипами D1, D2 и D3, в странах Северной Европы — А, представленный подгенотипом А2 [3].

При проведении исследований необходимо учитывать, что активная миграция населения может привести к появлению в стране любого из вариантов вируса, ранее не встречавшихся. При этом так называемые immigro-subgenotypes могут стать доминирующими в регионах с высоким уровнем иммиграции [4].

Многочисленные публикации результатов исследований, выполненных преимущественно в странах Азии и Японии, что связано с большей распространенностью ВГВ-инфекции в этих регионах, показывают, что генотипы/подгенотипы ВГВ оказывают значительное влияние на течение инфекции, ее исходы и эффективность противовирусной терапии. Как правило, генотип С связывают с повышенным риском развития фиброза печени, более медленной сероконверсией HBeAg и относительно быстрым прогрессированием развития гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с генотипом В. Генотип А ассоциируется с большим риском хронизации

ВГВ-инфекции у взрослых пациентов, генотип D — с мутацией в пресоре-области генома вируса, HBeAg — отрицательным ХГВ. Есть основания считать, что пациенты с генотипами А и В ВГВ лучше отвечают на монотерапию пегилированным интерфероном по сравнению с С и D [5].

Ежегодно в Республике Беларусь регистрируется около 1000 новых случаев инфицирования ВГВ. Несмотря на то что за последние 13 лет заболеваемость острой формой снизилась более чем в 5 раз с 697 случаев в 2002 г. до 121 в 2015 г. (показатель заболеваемости составил $7,0/_{0000}$ и $1,3/_{0000}$ соответственно), устойчивая тенденция к росту хронической формы инфекции продолжает сохраняться. Так, в 2002 г. выявлено 562 случая ХГВ ($5,7/_{0000}$), в 2015 г. — 822 ($8,7/_{0000}$). Темп прироста в 2002—2014 гг. составил 52,6% [6]. Как показали результаты наших исследований, выполненных в 2010—2012 гг., в Беларуси доминировал генотип D (82,4%), генотипы А и С встречались с частотой 15,0% и 2,6% соответственно [7]. Полученные данные не позволяли создать целостную молекулярно-эпидемиологическую картину в отношении ВГВ-инфекции. Для разрешения данной проблемы были проведены исследования для определения степени генетической гетерогенности вируса, установления родственных связей между генотипами/подгенотипами ВГВ, выявленными у пациентов в Республике Беларусь в 2004—2015 гг.

Материал и методы

Для выявления территориальных особенностей распределения генотипов/подгенотипов ВГВ и их генетических отношений проанализировано 429 ($71,5 \pm 1,8\%$) образцов ДНК ВГВ из Минска и Минской области, 62 ($10,3 \pm 1,2\%$) — из Витебской, 48 ($8,0 \pm 1,1\%$) — из Гомельской, 31 ($5,2 \pm 0,9\%$) — из Могилевской и 30 ($5,0 \pm 0,9\%$) — из Западного региона, в котором объединены Брестская и Гродненская области.

Выявление факторов риска, возможных путей инфицирования, возраста, мест проживания, эпидемиологических связей с другими инфицированными лицами проводили путем опроса пациентов при сборе эпидемиологического анамнеза либо данные были получены из направлений образцов сыворотки/плазмы крови, присланных на исследование, с установленным путем заражения.

Аmplификацию образцов ДНК ВГВ выполняли согласно методике, описанной ранее [7]. Множественное выравнивание последовательностей нуклеотидов проводили с помощью алгоритма ClustalW alignment [8] и/или MAFFT [9].

Филогенетические деревья строили с применением алгоритма максимального правдоподобия (ML) в программе PhyMLV 3.0 (Phylogenetic maximum likelihood) [<http://www.atgcmontpellier.fr/phyml/>] [10], с моделью замены нуклеотидов GTR+I+G (I — proportion of invariablesites; G — Gamma shapeparameter). Оптимизация топологии дерева — best of NNIs (метод ближайших соседей) и SPRs (subtree pruning and regrafting). Статистическая достоверность кластеризации в пределах каждого филогенетического дерева подтверждена методом бутстреп-анализа (1000 повторов). Для расчета статистической достоверности кластеров использовали тест SH-aLRT (approximate likelihood ratio test (aLRT) и Shimodaira — Hasegawa (SH)). Достоверными считали кластеры филогенетического дерева, SH-aLRT которых имела значение 0,9 и более [11]. Визуализацию филогенетических деревьев проводили в программе FigTree v. 4.2 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree>). Генотипирование нуклеотидных последовательностей осуществляли методом филогенетического анализа с использованием референсных последовательностей из GenBank и с помощью онлайн-программ для автоматического генотипирования ВГВ jрНММ [12].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA v. 10, MS Office Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенных исследований, из 600 проанализированных нуклеотидных последовательностей ДНК ВГВ 479 (80,0%) проб относились к генотипу D, 112 (18,6%) — к генотипу А, 5 (0,8%) — к генотипу С и 1 (0,2%) — к генотипу В, 2 (0,4%) образца — к рекомбинантным формам вируса А/D и С2/D. Во всех регионах страны доминирующим генотипом ВГВ был D, доля которого варьировала от 69,4% (43) в Витебском регионе до 83,3% (40) в Гомельском. Распределение генотипа А имело некоторые отличия в разных регионах страны. В Брестском/Гродненском (20,7%, n=6), Гомельском (16,7%, n=8), Минском

(17,7%, n=76) и Могилевском (16,2%, n=5) регионах доля вирусов генотипа А не превышала 20%. В Витебском регионе на генотип А по сравнению с другими регионами приходилось более четверти от всех случаев — 17 и 61 (27,9%), однако выявленные различия были статистически недостоверны ($p>0,05$). Средний возраст пациентов с генотипами А и D ВГВ практически не различался и составил 32,0 и 34,0 года соответственно.

На основании данных филогенетического анализа установлено, что каждый из генотипов А, С и В ВГВ представлен только одним подгенотипом — А2, С2 и В4 соответственно. Доминирующий на территории Беларуси генотип D характеризовался большим генетическим разнообразием и состоял из четырех подгенотипов. Так, 96 (16,0%) проб ДНК ВГВ относились к подгенотипу D1, 239 (39,8%) — к подгенотипу D2, 140 (23,3%) — к подгенотипу D3 и 5 (0,8%) случаев — к подгенотипу D4. Рекомбинантные формы A/D и C/D отнесены к A2/D и C2/D.

Анализ частоты встречаемости подгенотипов D1, D2 и D3 ВГВ показал, что во всех исследуемых регионах среди белорусских пациентов превалировал ВГВ D2 (50,3%, n=239). Доля данного подгенотипа вируса варьировала от 40,5% (n=17) в Витебском регионе до 60,0% (n=24) — в Гомельском. Подгенотип D3 встречался в 29,5% (n=140) проанализированных случаев и значимо не различался в исследуемых регионах: от 28,6% (n=12) в Витебском до 37,5% (n=9) — в Могилевском. Третьим по распространенности оказался D1 подгенотип (20,2%, n=96). Следует отметить, что его доля значительно варьировала в исследуемых регионах. Встречаемость D1 ВГВ в Гомельском регионе была достоверно ниже (10,0%, n=10, $p<0,02$) по сравнению с Витебским, где определялось наибольшее количество случаев дан-

ного подгенотипа ВГВ (31,0%, n=13). Результаты представлены на рис. 1.

Аналогичные данные по распределению генотипов/подгенотипов ВГВ в Эстонии и других регионах бывшего СССР были опубликованы Т. Tallo и соавт., которые показали, что в целом ВГВ А и D встречались с частотой 18,5% и 81,0% соответственно [13]. Чрезвычайно интересные результаты получены при анализе генетического разнообразия ВГВ в Республике Польша [14]. При филогенетическом анализе установлено, что в Польше циркулируют два генотипа — А (представлен подгенотипом А2) и D, частота встречаемости которых была противоположна полученным результатам в данном исследовании и составила 81,2% и 18,8% соответственно. Согласно данным литературы, ВГВ D1 наиболее распространен в Греции, Турции и Северной Африке, D2 — на северо-востоке Европы (Россия, Беларусь, Эстония) и в Албании, D3 — в Италии и Сербии [15]. Подгенотипы С2 и В4 чаще встречаются в странах Юго-Восточной Азии [2].

В современных условиях на распространенность отдельных генотипов/подгенотипов могут существенно влиять пути заражения [16]. Данные эпидемиологического анализа позволили выявить возможные факторы риска и пути передачи инфекции. У большей части пациентов — 274 (45,7%) — пути передачи инфекции установить не удалось. В анамнезе у 27 (4,5%) пациентов имелись указания на внутривенное употребление наркотиков (ПИН), у 185 — на проведение медицинских манипуляций (ППММ), 43 (7,2%) ребенка были рождены HBsAg-положительными матерями, сексуальную трансмиссию вируса и контактно-бытовой путь передачи (КБ/ПОЛ) можно предположить у 61 пациента, в результате немедицинских манипуляций (ППНМ), связанных с оказанием косметических услуг, вероятно, инфицированы 10 человек

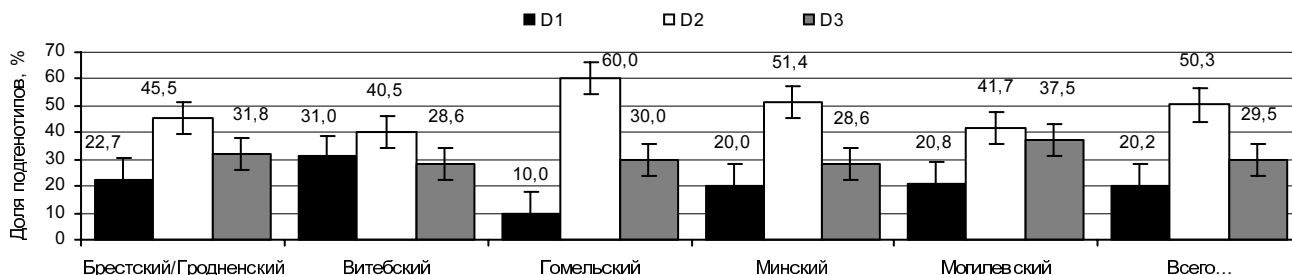


Рис. 1. Частота встречаемости подгенотипов D1, D2 и D3 ВГВ у пациентов из разных регионов Беларуси

(1,7%). Приведенные результаты не могут являться абсолютным подтверждением путей распространения инфекции по республике в целом, так как процесс вакцинации, начатый в стране в 1999 г., изменил их структуру. В представленном исследовании приводятся данные по пациентам, часть из которых была инфицирована до начала активной вакцинации против ВГВ.

При изучении генотипического разнообразия основных подгенотипов ВГВ обнаружено, что варианты D1, D2 и D3 определяются во всех исследуемых группах, за исключением лиц, заразившихся в результате ППНМ, у которых отсутствовал вариант D1. Результаты представлены на рис. 2. Основной вклад в группах ПИН, ППММ, КБ/ПОЛ внес подгенотип D2 ВГВ, который реже всего определялся в группе лиц с предположительным инфицированием в результате ППММ (n=80), в группе ПИН данный подгенотип встречался у 19 пациентов (p<0,001). При сравнении групп с вертикальным путем (ВЕРТ) инфицирования или заражения в результате ППНМ доля ВГВ D2 меньше таковой D1 и D3 соответственно, однако различия статистически недостоверны. В группе ПИН вторым по встречаемости являлся ВГВ D1 (n=13) и у 1 пациента был выявлен ВГВ D3. В группах пациентов с КБ/ПОЛ (n=268) и заражением в результате ППММ (n=184) преобладал ВГВ D2, вторым по встречаемости был D3 и третьим — D1.

В группе лиц с ВЕРТ подгенотипы D1 и D3 обнаруживались практически с одинаковой частотой (n=13 и n=14 соответственно), их количество было выше по сравнению с D2 (n=8).

Среди лиц, заразившихся в результате ППНМ, доля подгенотипа D3 в 2 раза превышала число случаев варианта D2. Однако ввиду небольшого количества наблюдений и отсутствия достоверных различий можно только предположить иное распределение подгенотипов среди пациентов данной группы. ВГВ D4 встречался в единичных случаях, что не позволило связать его с путями инфицирования, он установлен только в спорадических случаях в группах лиц, заразившихся в результате ППММ и ВЕРТ. В этих же группах выявлялись подгенотипы С2 и В4, А2 в основном распределялся равномерно по всем группам за исключением ПИН.

Распространение двух основных генотипов А и D в мире имеет две эпидемических волны. Первая — во время Второй мировой войны, когда широко использовались нестерильные медицинские инъекции и переливание крови и/или ее препаратов без какого-либо скрининга до начала 70-х годов. Вторая волна пришла на 60—70-е годы прошлого века, в которую были вовлечены лица, относящиеся к группам риска, такие как ПИН и/или люди с множественными сексуальными контактами (в частности, мужчины, имеющие секс с мужчинами). Считается, что основное распространение подгенотипа А2 в странах Европы происходило через половой путь передачи, в то время как D3 — через парентеральный путь (переливание крови, небезопасные инъекции и т. д.) [17]. Анализ встречаемости отдельных подгенотипов ВГВ в разных странах выявил значительные различия. Так, в Италии среди ПИН и ВИЧ-инфицированных пациентов достоверно чаще встречается подгенотип D3. В Нидерландах и Японии в этих же груп-

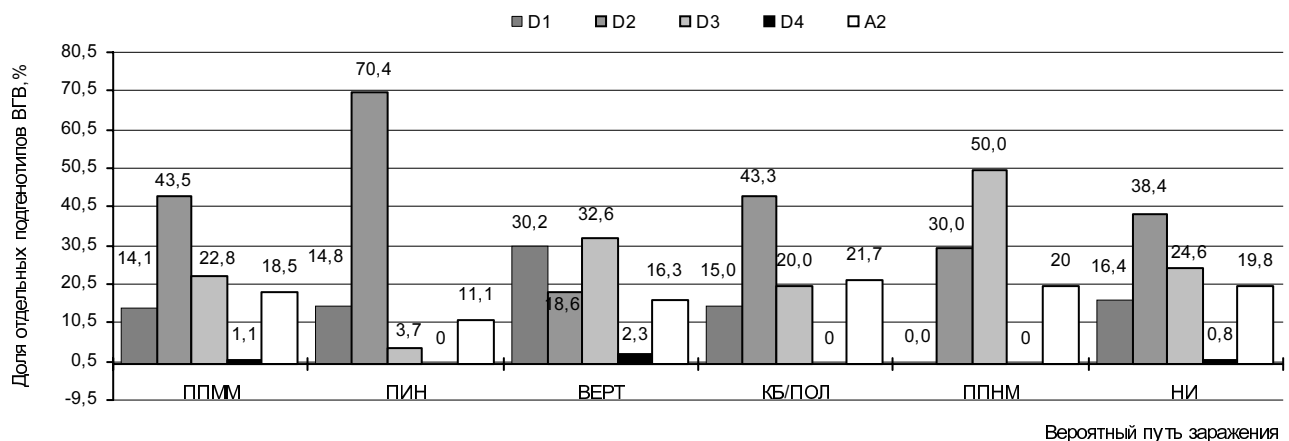


Рис. 2. Частота встречаемости подгенотипов А и D ВГВ у пациентов с разными путями заражения

пах — ВГВ А [18]. Вероятно, доминирование генотипов/подгенотипов вируса в разных группах риска связано с их распространенностью в определенном регионе.

Выводы

1. В Беларуси наблюдается циркуляция подгенотипов D и A ВГВ с частотой 80,0% и 18,7% соответственно; C и B обнаружены у 5 (0,8%) и 1 (0,2%) пациента. Впервые в стране выявлены рекомбинантные формы вируса A/C и A/D.

2. Доминирующий генотип D представлен D1 (20,0±1,8%), D2 (49,8±2,3), D3 (29,2±2,1%) и D4 (1,0±0,5%). Подгенотип D2 превалировал во всех регионах с частотой от 40,5% в Витебском до 60,0% в Гомельском. Вторым по значимости являлся подгенотип D3, который выявлялся с частотой 28,4—37,5%, за исключением Витебского региона, где D1 и D3 определялись практически в равных долях (28,6% и 30,9% соответственно). Генотип A представлен подгенотипом A2, C — подгенотипом C2 и B — подгенотипом B4 ВГВ.

3. Частота встречаемости генотипов/подгенотипов ВГВ у разных пациентов варьирует в зависимости от путей заражения. Выявлено преобладание подгенотипа D2 у лиц (70,4%), заразившихся, возможно, при употреблении инъекционных наркотиков; D1 (30,2%) и D3 (32,6%) чаще встречались у пациентов с вертикальным путем инфицирования. В группе лиц, заразившихся в результате немедицинских манипуляций, преобладающим являлся подгенотип D3.

4. Внедрение метода молекулярно-генетического мониторинга позволяет обеспечить контроль за циркуляцией генотипов/подгенотипов ВГВ, изменением их генетических характеристик, совершенствованием схем терапии, оптимизации диагностических исследований, а также системы профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение новых случаев инфицирования.

Контактная информация:

Гасич Елена Леонидовна — к. б. н., доцент, вед. науч. сотр. лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. +375 17 268-04-42.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. Г. Л., В. Ф. Е.

Сбор и обработка материала: Е. Г. Л., В. Ф. Е., А. С. Н.

Написание текста: Е. Г. Л.

Редактирование: Е. Г. Л., В. Ф. Е.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru>.
2. Lin C. L., Kao J. H. Hepatitis B Virus Genotypes and Variants. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015; 5(5): a021436.
3. Schaefer S., Magnius L., Norder H. Under Construction: Classification of Hepatitis B Virus Genotypes and Subgenotypes. *Intervirology.* 2009; 52(6): 323—5.
4. Mitchell T., Armstrong G. L., Hu D. J., et al. The increasing burden of imported chronic hepatitis B — United States, 1974—2008. *PLoS One.* 2011; 6(12): e2771.
5. Chen E. Q., Tang H. Optimization therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(19): 5730—6.
6. The form of the state statistical reporting on 6 infections (Ministry of Health) «Report on certain infectious, parasitic diseases and their carriers» for 2002—2015. (in Russian)
7. Gasich E. L., Eremin V. F., Kolomiets N. D., et al. The genotypes of hepatitis B virus circulating in the Republic of Belarus. *Zdravookhranenie.* 2012; 11: 48—55. (in Russian)
8. Larkin M. A., Blackshields G., Brown N. P., et al. Clustal W and Clustal X version 2.0. *Bioinformatics.* 2007; 23(21): 2947—8.
9. Katoh K., Standley D. M. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30(4): 772—80.
10. Guindon S., Dufayard J.-F., Lefort V., et al. New Algorithms and Methods to Estimate Maximum-Likelihood Phylogenies: Assessing the Performance of PhyML 3.0. *Syst. Biol.* 2010; 59(3): 307—21.
11. Anisimova M., Gil M., Dufayard J. F., et al. Survey of Branch Support Methods Demonstrates Accuracy, Power, and Robustness of Fast Likelihood-based Approximation Schemes. *Syst. Biol.* 2011; 60(5): 685—99.
12. Schultz A. K., Bulla I., Abdou-Chekaraou M., et al. jPHMM: recombination analysis in viruses with circular genomes such as the hepatitis B virus. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40 (Web Server issue): W193—8.
13. Tallo T., Norder H., Tefanova V., et al. Hepatitis B virus genotype D strains from Estonia share sequence similarity with strains from Siberia and may specify ayw 4. *J. Med. Virol.* 2004; 74(2): 221—7.
14. Grabarczyk P., Garmiri P., Liszewski G., et al. Molecular and serological characterization of hepatitis B virus genotype A and D infected blood donors in Poland. *J. Viral Hepat.* 2010; 17(6): 444—52.
15. Zehender G., Shkjezi R., Ebranati E., et al. Reconstruction of the epidemic history of hepatitis B virus genotype D in Albania. *Infect. Genet. Evol.* 2012; 12(2): 291—8.
16. Zehender G., De Maddalena C., Giambelli C., et al. Different evolutionary rates and epidemic growth of hepatitis B virus genotypes A and D. *Virology.* 2008; 380(1): 84—90.
17. Alestig E., Soderstrom A., Norkrans G., et al. Genetic diversity of genotype D3 in acute hepatitis B. *J. Med. Virol.* 2013; 85(7): 1148—54.
18. Van Der Kuyl A. C., Zorgdrager F., Hogema B., Bakker M. High prevalence of hepatitis B virus dual infection with genotypes A and G in HIV-1 infected men in Amsterdam, the Netherlands, during 2000—2011. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 540.

Поступила 12.07.16.



Ю. К. АБАЕВ

ПРОГРЕСС МЕДИЦИНЫ И КРИЗИС ВРАЧЕВАНИЯ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Охарактеризован современный этап развития медицины, сопровождающийся широким использованием разнообразной сложной диагностической и лечебной техники и узкой специализацией врачебной профессии. Дана оценка причин техницизма врачебного мышления и его роли в развитии тенденции дегуманизации медицины, субъективных и объективных причин падения престижа врачебной профессии. Показана недооценка современным врачом классических методов исследования, важность установления полноценного межличностного контакта с пациентом и использования клинических методов обследования.

Ключевые слова: медицина, врач, врачевание, медицинская техника, техницизм, врачебное мышление.

PROGRESS OF MEDICINE AND CRISIS OF DOCTORING

The modern stage of medicine development accompanied by using various complicated diagnostic and medical techniques and narrow medical specialization is described. The reasons of physicians' mentality technicism and role in development of tendency to medicine dehumanizing, subjective and objective reasons of the medical profession prestige falling have been estimated. A nowadays doctor is shown to underestimate the research classic methods, the importance of establishing an interpersonal contact with the patient and using clinical methods for his/her examination.

Key words: medicine, physician, doctoring, medical equipment, technicism, medical thinking.

HEALTHCARE. 2016; 11: 23—29.

PROGRESS OF MEDICINE AND CRISIS OF DOCTORING

Yu. K. Abayev

Кто двигается вперед в науках,
но отстает в нравственности,
тот более идет назад, чем вперед.

Аристотель

Вторая половина XX — начало XXI веков характеризовались бурным развитием научных знаний и технической оснащенности медицины. Интенсивное развитие получили исследования в области молекулярных и клеточных основ патогенеза многих заболеваний. Использование достижений геномики, протеомики, метабомики и биоинформатики значительно расширило представление о патологических процессах, происходящих на уровне биоструктур, новых мишенях для медикаментозной коррекции и возможностях создания эффективных лекарственных средств [1—4]. Стремительно накапливающаяся теоретическая информация в области фундаментальных биомедицинских исследований и значительное увеличение дистанции с практическим здравоохранением явились причиной появления трансляционной медицины, задача которой — установление профессионального контакта между врачом и научным работником с целью активного переноса (трансляции) данных современных фун-

даментальных исследований в практическое здравоохранение [5].

Ученые полагают — достижения медико-биологических наук уже в ближайшее время позволят решить проблему индивидуального подхода к пациенту (персонализированная медицина) и назначать каждому заболевшему «нужное именно ему лекарство в правильных дозах» [6]. Прогресс медицины позволит сфокусировать внимание на доклиническом этапе заболевания, основными звеньями работы врача станут предикция (предсказание) риска заболевания, доклиническая диагностика и раннее терапевтическое вмешательство с целью предупреждения болезни или ее перехода в более тяжелую стадию. На основе этих принципов формируется принципиально новая стратегия «трех П»: предиктивной, превентивной и персонализированной медицины [7].

Располагая мощным арсеналом методов сбора, анализа и обобщения информации, позволяющей принимать строго обоснованные научные решения, медицина вступила на путь, основанный на доказательствах (доказательная медицина) [8]. Теперь в центре принятия решений стоит мнение специалиста — компетентного,

информированного и критически мыслящего, а не авторитета или укоренившейся традиции. Возникло убеждение, что влияние доказательной медицины на развитие врачевания будет столь же эпохальным, как и след, оставленный «отцом медицины» Гиппократом [9]. В свете новых знаний вся предыдущая эмпирическая медицина с ее заблуждениями, бессилием перед многими болезнями и отсутствием эффективных лекарственных средств сегодня представляется не просто устаревшей, но и не заслуживающей упоминания, а ее многовековой опыт — лишним всякого интереса. Но так ли это?

Использование достижений медико-биологических наук и современных лабораторно-инструментальных методов исследования позволило максимально нивелировать субъективизм врачебных суждений. Расспрос пациента, подробное изучение истории заболевания стали казаться малоинформативными, требующими слишком много времени и просто бесполезными. Укореняется мнение — современные технические методы диагностики вполне могут заменить общение с больным. Приоритет технических методов диагностики стал настолько естественным, что является азбучной истиной не только для будущих врачей и от ученого-медика можно услышать: «Личность врача должна отойти в сторону, ибо сегодня все решают технологии». В результате врачевание все больше ограничивается осмотром пациента, а обследование — лабораторно-инструментальным исследованием [10—12].

Стремительный рост частоты применения высокотехнологичных средств диагностики обусловлен рядом факторов:

- доступностью современных методов обследования в связи с ростом технической оснащенности лечебных учреждений;
- склонностью врачей к объективизации диагноза и подтверждению его дополнительными методами исследования;
- преувеличенной верой в возможности технических средств диагностики;
- требованием больных, как правило, с большим доверием относящихся к исследованиям с применением сложной аппаратуры;
- превращением медицины из патерналистской в «оборонительную».

Формирование рыночных отношений в медицине и переход от патернализма к клиентским взаимоотношениям превращает медика в наем-

ного работника, которого надо контролировать. Выражением этой перемены в отношении общества к врачу стало увеличение числа судебных преследований, обрушившихся на медиков в последние годы. В результате врач становится гораздо более осторожным в своих действиях. К заботе о благе пациента невольно примешивается тревога за личное благополучие и его поведение становится оборонительным. Стремясь обезопасить себя, он старается использовать все доступные методы обследования — за лишнее никто не упрекнет, но неприятно на суде услышать вопрос: «Доктор, а почему вы не сделали это исследование?» [10].

Современная диагностическая аппаратура позволяет распознать многие болезни с такой точностью и надежностью, о которой раньше можно было только мечтать. Появилась уверенность — медицина скоро полностью превратится в науку, и результаты лечения не будут зависеть от искусства врачевания. Новейшие приборы и лекарственные средства настолько расширили могущество медика, что ему начинает казаться — еще немного и наука победит все болезни. Достаточно будет задать пациенту несколько вопросов, присоединить к нему датчики, взять кровь для исследования, ввести полученные данные в компьютер и он выдаст точный диагноз, а принтер распечатает подробные лечебные рекомендации [13—15].

Эта заманчивая идея могла бы осуществиться, если бы каждая болезнь была лишь определенным нарушением в организме человека, а роль врача заключалась в том, чтобы его найти и исправить. Заболевания такого рода существуют (абсцесс мягких тканей, перелом кости), но в большинстве случаев все гораздо сложнее. Болезнь нельзя рассматривать в отрыве от ее носителя, она всегда несет отпечаток его личности. Вот почему нужно учитывать психологические особенности каждого пациента [16—18]. Выдающийся американский врач У. Ослер (1849—1919) так выразил эту мысль: «Нередко гораздо важнее знать не то, что у больного на рентгенограмме, а то, что у него в голове».

Еще одно следствие прогресса медицины — узкая специализация. В рамках единой некогда медицины теперь существуют сотни врачебных специальностей. Вначале появились специалисты по заболеваниям физиологических систем организма (кровообращения, дыхания, пищеварения и др.). От них отмежевались те,

кто стал заниматься болезнями одного органа (почки, печени, толстой кишки и др.). Следом отделились знатоки одной болезни (туберкулез и др.) и, наконец, — единственной методики исследования (клиническая лабораторная, лучевая, изотопная и др.) или метода лечения (физиотерапевтическое, лучевое, химиотерапевтическое и др.). Широту кругозора и глубину понимания личности пациента подменил свойственный технократическому мышлению и ограниченный пределами его квалификации анализ узкого специалиста, не готового проследить междисциплинарные связи и логично объяснить все многообразие симптоматики заболевания пациента [19—21].

Дробление врачебных специальностей все больше «расчленяет» организм человека. Узкий специалист уже не видит конкретного пациента, фиксируя внимание на дисфункции отдельных органов, и просто «ремонтирует» отдельные «неправильно работающие» части биологической системы. Для окулиста пациент — два глаза, для ЛОР-врача — нос и два уха, для дерматолога — пара квадратных метров кожи, а для гинеколога, уролога и проктолога.... Пациент уже не воспринимается как биологическое единство, а превращается в сумму органов, где каждое слагаемое монополизируется своим лечебным ведомством. Происходит «разделение» пациента на носителя болезни, которому уделяется преимущественное внимание, и на личность, которая занимает второй план [10, 22, 23].

О последствиях узкой специализации сказал испанский философ Х. Ортега-и-Гассет (1883—1955): «Раньше людей можно было разделить на образованных и необразованных Но «специалиста» нельзя подвести ни под одну из этих категорий. Его нельзя назвать образованным, так как он полный невежда во всем, что не входит в его специальность; он и не невежда, так как он все-таки «человек науки» и знает в совершенстве свой крохотный уголок вселенной. Мы должны были бы назвать его «ученый невежда» и это очень серьезно, это значит, что во всех вопросах, ему неизвестных он поведет себя не как человек, незнакомый с делом, но с авторитетом и амбицией, присущей знатоку и специалисту» [24].

Узкая специализация и широкое использование технологичных методов исследования заслоняют личность пациента, его эмоциональную жизнь и даже определенную симптоматику болез-

ни, практически освобождая врача от необходимости наблюдать и анализировать клиническую картину заболевания, ограничивают роль мышления и уменьшают чувство ответственности. Не всегда достаточно обоснованное использование технических средств диагностики является страховкой от сложностей и противоречий клинической жизни. В результате «серийность» мышления и действий у постели больного приводит к медицинскому догматизму и, как следствие, к диагностическим и терапевтическим ошибкам. При этом медицина превращается в лабораторию, сотрудники которой настолько поглощены изучением той или иной формы патологии, что личность пациента воспринимается уже как набор всевозможных параметров, не укладывающихся либо соответствующих определенным нормативам [25—28]. Характеризуя данную тенденцию, академик И. А. Кассирский (1898—1971) писал: «В настоящее время все чаще приходится сталкиваться с врачом-инструменталистом, привыкшим смотреть на пациента сквозь узкие щели диагностических приборов» [20].

Стремление приблизить медицину к точным наукам обернулось внедрением в клиническую практику жестких нормативов и теперь любое, даже случайное отклонение какого-либо показателя от среднестатистической нормы вызывает у современного человека страх за свое здоровье и жизнь, побуждая врача к бесконечным поискам какой-либо патологии. Повсеместное утверждение различных параметров соответствующих среднестатистическим показателям нормы беспрерывно плодящихся медицинских приборов сопровождается, по сути, отказом от индивидуальной диагностики. Ценой, которую платит современная медицина за более совершенную техническую оснащенность, является атрофия клинического мастерства, инфляция авторитета врача, на место которого встает компьютер, где сугубо техническая работа вытесняет подлинное искусство врачевания [29—31].

Типичным становится феномен «технологизации» медицинской помощи, когда профессиональная деятельность представляет собой совокупность медицинских технологий, в выполнение которых вовлечено множество специалистов. При этом пациент воспринимается как объект, по отношению к которому необходимо осуществить ряд стандартных процедур и мероприятий для достижения определенной цели (постановка диагноза, лечебный эффект и др.).

Личный контакт вообще может быть не важен, поэтому часть участников процесса диагностики и лечения могут не видеть пациента и не общаться с ним. При этом допущенную ошибку коллектив медиков не воспринимает как проблему конкретного пациента — она выглядит как отвлеченная «проблема исследования» или «проблема выполнения процедуры».

Подобная ситуация становится довольно распространенной и здесь возможны серьезные ошибки в том числе каскадная ятрогения, когда осложнение медицинского вмешательства порождает необходимость дополнительных вмешательств, а те в свою очередь приводят к новым осложнениям. Одна из причин опасных последствий заключается в том, что при унификации медицинских действий трудно учесть все индивидуальные особенности пациента, если с ним отсутствует полноценный врачебный контакт [21, 32].

Современные методы исследования позволяют объективно оценить такие изменения в организме человека, о которых раньше можно было судить только на основании косвенных данных, однако возникает вопрос — с внедрением этих методов диагностика стала проще, доступнее? Действительно, диагноз стал более достоверным, но он требует от врача больших знаний и аналитических способностей [33—36]. Один из основоположников электрокардиографии американский кардиолог П. Уайт (1886—1973) говорил: «Любому самому совершенному диагностическому прибору всегда необходима небольшая деталь — умный и знающий врач» [37].

Возрастающее сближение медицины и медико-биологических наук, приоритет доказательной медицины создают иллюзию, будто все пациенты одинаковы и имеют заболевания со сходным течением. Это приводит к тому, что врач не стремится к доверительным отношениям, игнорирует важность общения с пациентом, привыкает к поверхностному сбору анамнеза и небрежному клиническому обследованию [38, 39]. «Внимание переключается с врачевания на лечение. Между тем это не одно и то же. Лечение связано с нарушением функционирования органов, а врачевание — с горестями и переживаниями человека. Современная медицинская техника не всегда позволяет диагностировать причину недуга, порой это быстрее сделает натренированное ухо врача, воспринимающее тихий вздох пациента, и зоркий глаз, способный заметить не упавшую слезу» [13].

В недалеком прошлом данные о болезни врач получал, собирая анамнез и анализируя симптомы заболевания. Отношения между врачом и пациентом носили характер «человек — человек». Сейчас давняя традиция, объединявшая врача и больного, которые доверяли друг другу заменил новый тип отношений. Широкое использование инструментальных методов диагностики и лечения привело к тому, что между врачом и пациентом непроницаемой стеной встает медицинская техника. Вместо классических отношений «врач — пациент» утверждаются новые — «врач — прибор — пациент», и в этом усматривается ослабление столь важных в клинической медицине личностных контактов — процесс ее дегуманизации [1, 27, 40, 41].

Пренебрегая единством духа и тела, медицина теряет свое гуманистическое содержание. За болезнью исчезает человек, он представляется лишь дополнением к ней, не союзником в борьбе с недугом, а безликим существом, которое надо обследовать и лечить, но говорить с ним не о чем. Однако всякий пациент хотел бы, чтобы врач, пусть на короткое время связал себя с ним, увидел его душу, а не только больное тело. Пренебрежение этим скромным, но справедливым желанием порождает техницизм мышления, которое заставляет общаться с пациентом опосредованно через медицинские приборы, рассматривая его как объект, вышедший из строя и нуждающийся в «починке» [42, 43].

Личность врача всегда была центральной фигурой и главным «лекарством» в медицине. Однако в последние годы создается впечатление, что диагноз ставят лишь «умные» машины, а доктору отводится диспетчерская работа. А что же врач? Разве не важно, кто и как сообщит о диагнозе заболевания, о необходимости лечения и операции? Доступность и объем медицинской информации возросли, и с этим нельзя не считаться. Современный пациент благодаря Интернету неплохо осведомлен о своем заболевании. И все-таки обычно он верит тому, что говорит доктор. Слово врача продолжает играть большую роль, чем малопонятные результаты различных пусть и высокоинформативных исследований. Ничто не заменит беседу врача и пациента, которые в процессе лечения должны составить нерасторжимое психологическое единство. Степень этой общности нередко определяет успех лечения. Конечно, у каждого своя манера и приемы общения, но результат должен быть один —

после разговора с врачом пациент обретает уверенность, и ему по крайней мере психологически становится лучше [10, 18, 21].

Разрешение противоречий между ростом технической оснащенности медицины и клиническими методами обследования надо искать не в «возврате к Гиппократу», а в совершенствовании индивидуального общения с больным. Нельзя надеяться, что только после лабораторного или инструментального исследования «все прояснится». Успех диагностики в значительной степени определяется качеством клинического обследования, а не только количеством использованных лабораторно-инструментальных методов [20, 25]. Нобелевский лауреат американский кардиолог Б. Лаун утверждает: «Некоторые врачи считают, что технологические процедуры вполне могут заменить беседу с пациентом. А ведь он главный знаток собственной болезни. Внимательно изучив жалобы и историю заболевания, правильный диагноз можно поставить 70% пациентов» [13].

Недостаточное изучение жалоб является нередкой причиной диагностических ошибок. Врач, заинтересованный в получении максимально полной информации, должен стимулировать желание пациента высказаться [44]. Обычно медики скептически относятся к этой рекомендации, полагая, что пациенты будут излагать жалобы недопустимо долго, сообщая много ненужной информации, и почти сразу перебивают их (в среднем через 22 с после начала приема) [45]. Между тем, если доктор посвящает разговору с пациентом первые 60 с приема, у него складывается устойчивое мнение, что все время консультации было посвящено только ему [46, 47]. Экспериментальные данные свидетельствуют — пациенты в большинстве случаев не говорят больше 2 мин и излагают, прежде всего, важную информацию [48]. К сожалению, практика свидетельствует — сокращается не время общения врача и пациента, теряется сам факт общения.

Пренебрегая анамнезом и непосредственным исследованием пациента, врач разрушает фундамент, на котором строится лечение — веру больного в правильность врачебных действий. Уже первый разговор с пациентом должен оказывать лечебный эффект и это является четким критерием профессиональной пригодности врача. Технические методы, как бы точны они не были, могут выполнять лишь вспомогательную роль. Целостность организма, тем более личность

пациента, его внутренний мир неподвластны исследованию с помощью технических методов диагностики и могут быть восприняты только посредством чувств, анализа, логического синтеза и опыта. В условиях высокой специализации медицины врач должен быть готов к интенсивной аналитико-синтетической работе. Сейчас еще больше, чем в прошлом, он обречен тщетно блуждать в бесплодной пустыне специальных мелочей, если будет упускать из виду целостный, системный подход к пациенту [19, 22, 30].

Несмотря на прогресс медицины (продолжительность жизни увеличивается, смертность населения снижается, многие болезни, считавшиеся прежде фатальными, теперь излечимы) в XXI век здравоохранение вошло с большим грузом нерешенных проблем. Продолжается рост частоты и омоложение сердечно-сосудистых, онкологических и других неинфекционных заболеваний. Наряду с этим появилась еще одна важная проблема — негативное отношение к врачам, и она никогда не была столь актуальна, как теперь. Порой создается впечатление, что у медиков столь же низкая репутация, как и во времена Экклезиаста (IV—III вв. до н. э.), который говорил: «Согрешивший перед Создателем да попадет в руки врачей...» К медикам стали относиться с подозрением, порой даже с враждебностью. Причина не только в том, что появились платные медицинские услуги и затраты на лечение увеличиваются, главное — медицина теряет духовную основу [12, 13]. Нарушен неписанный, соблюдаемый веками закон гуманного общения врача и пациента. Доктор уравнивается с медицинским оборудованием, призванным обеспечить выполнение услуги, потребителем которой является пациент. Морально-этические отношения заменяются медико-экономическими стандартами (протоколами), которые регулируют оказание медицинской помощи. Медицинская профессия все больше удаляется от врачевания, которое начинается с необходимости слушать пациента и подменяется безликой совокупностью симптомов, а то и просто набором лабораторно-инструментальных данных [15, 19, 25].

Игнорирование внутреннего мира пациента приводит к ощущению заброшенности, одиночества и ненужности. Отсюда недоверие, а порой и боязнь врачей, которое испытывает почти половина тех, кто обращается за медицинской помощью. Свою лепту в формирование негативного образа врача вносят завладевшие

ушами и глазами населения средства массовой информации. В популярных ток-шоу обсуждают продажных «айболитов», которые только и «умеют» подставлять карманы под заранее оговоренные суммы и продвигать дорогие бесполезные лекарственные средства, проплаченные фармацевтическими фирмами [14, 49].

Разрушение естественных свойств человеческой природы берет начало в медицинском вузе, где учеба ошибочно начинается с изучения отдельных органов тела в анатомическом музее. Чтобы преодолеть ужас, будущие врачи предпочитают рассматривать препарирование трупа, обработанного формальдегидом, как действие над неодушевленным предметом, забывая, что это был живой человек. В процессе обучения в крупных стационарах, переполненных медицинской аппаратурой, отгораживающей врача от больного, представление о безличности пациента усиливается. В итоге формируется преувеличенное мнение о роли дополнительных методов исследования и недооценка важности навыков общения с пациентом [13].

Между тем, это не только скрининг-тест, ставляющий врача мыслить в нужном направлении. Замечательный клиницист Г. А. Захарьин (1829—1897) неизменно наставлял своих учеников: «Сколь бы вы, милостивые государи, ни выслушивали, ни выстукивали, вы никогда не сможете безошибочно определить болезнь, если не прислушаетесь к показаниям самого больного». Его мнение подтверждает профессор Л. Б. Лабезник: «Врачи практически не общаются с пациентами и не собирают анамнез. Это и лежит в основе большей части неверно поставленных диагнозов, а значит и неправильного лечения. В медвузах далеко не всегда успевают обучить студента общению с больными. Традиционное восприятие врачебной профессии как человека, контактирующего с человеком, уходит». Молодой врач не обучен искусству слушать, и не интересуется им. Такой подход справедливо называют «ремесленным», а ведь способность к эффективному общению с пациентом напрямую связана с качеством оказания медицинской помощи.

Анализ проблем взаимоотношений врача и пациента будет неполным без представления о глобальных изменениях общественного устройства в XXI веке. Современная общественная система (эпоха постмодерна) по сравнению с предыдущей эпохой модерна больше «размыта»,

для нее характерно наступление массовой культуры, глобализация и космополитизм. Такая трансформация изменяет общественное и личное сознание, заставляя общество развиваться в рамках агностицизма, истиной становится общепринятое мнение, тиражируемое средствами массовой информации, прагматизма — единственное мерило успеха — деньги и эклектизма, где главный принцип — «цель оправдывает средства». Главное отличие эпохи постмодерна — отсутствие четкой границы между добром (есть только категория «лучше») и злом («хуже»), также как и устоявшихся норм — в разных ситуациях «зло» вполне может быть «добром» и наоборот, все зависит от цели и обстоятельств. Исчезает главное, на чем базируется этика — нравственность. Она становится неудобной, условной и вообще не нужной. В этих условиях призывы, апеллирующие к «гуманизации» медицины далеко не всегда достигают цели, поскольку самим обществом принципы нравственности стремительно утрачиваются [49—51].

Расщепленная на множество специальностей современная высокотехнологичная медицина доказала свое умение ставить диагноз более достоверно, чем прежде, и помогать при фатальных в прошлом болезнях, но к искусству врачевания это никакого отношения не имеет. От былого единства врачебной профессии остались лишь трогательные воспоминания. Давние заповеди врачевания постепенно забываются, и призыв «лечить не болезнь, а больного» все чаще воспринимается как давно опостылевшая сентенция вконец одряхлевших профессоров. Сегодня, когда возобладала коммерческая составляющая в жизни общества и медицина прочно вписалась в сферу обслуживания, былым взглядам и традициям остается все меньше места. Искусство врачевания, производившее столь неизгладимое впечатление в прошлом, становится невостребованным, а будущее его сомнительным [19]. Заменит ли его предикативная, превентивная и персонализированная медицина, основанная на геномных, постгеномных и клеточных технологиях, терапевтическом лекарственном мониторинге и раннем таргетном фармакотерапевтическом вмешательстве?

Контактная информация:

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;
сп. тел. +375 17 222-16-82.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Tsaregorodtsev G. I. Physician in the condition of the scientific and technical revolution. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1974; 10: 4—11. (in Russian)
2. Vartanyan F. E. Modern progress of health protection trends. *Health protection*. 2008; 1: 16—23. (in Russian)
3. Ulashchik V. S. About some current trends in medicine development. *Novosti medico-biologicheskikh nauk*. 2013; 7(2): 182—95. (in Russian)
4. Beregovykh V. V., Pyatigorskaya N. V., Aladysheva Zh. I. Regulatory science: modern trends in science and education for pharmaceutical products. *Vestnik RAMN*. 2012; 12: 41—46. (in Russian)
5. Ipatova O. M., Medvedeva N. V., Archakov A. I., Grigorev A. I. Translation medicine as a way from fundamental biomedical science to public health services. *Vestnik RAMN*. 2012; 6: 57—65. (in Russian)
6. Dedov I. I., Tyulpakov A. N., Chekhonin V. P. i dr. Personalized medicine: state-of-the-art and prospects. *Vestnik RAMN*. 2012; 12: 4—12. (in Russian)
7. Bodrova T. A., Kostyushev D. S., Antonova E. N. i dr. Introduction into PPPM: experience of the past and tomorrow's reality. *Vestnik RAMN*. 2013; 1: 58—64. (in Russian)
8. Abayev Yu. K. Evidence-based medicine: training-methodical equipment. Minsk; 2007. 112 s. (in Russian)
9. Gogin E. E. Rapid all-round progress and diagnostic's unwarranted loss. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 8: 27—30. (in Russian)
10. Magazanik N. A. Diagnosis without analyses, treatment without medicines. Moskva: Kvoroom; 2014. 354 s. (in Russian)
11. Abayev Yu. K. Technicism and clinicism. *Zdravookhranenie*. 2011; 6: 35—41. (in Russian)
12. Dimov A. S. Crisis of deontology: methodological aspects. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; 12: 4—7. (in Russian)
13. Lown B. The lost art of healing. Moskva: Kron-press; 1998. 374 s. (in Russian)
14. Elshtein N. V. The dialog about medicine. Tallinn: Valgoos; 1998. 211 s. (in Russian)
15. Chazov E. I. Doctoring in the past and in present. What we acquired and what losted? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; 5: 9—14. (in Russian)
16. Shpakovskaya E. V. The special feature of the construction of relation in the treatment process. *Onkologicheskii zhoornal*. 2009; 1: 78—83. (in Russian)
17. Shpakovskaya E. V. The construction's methods of conversation in treatment process. *Onkologicheskii zhoornal*. 2009; 4: 90—3. (in Russian)
18. Denisov I. N., Reze A. G., Volnookhin A. V. Doctor's communicating skills in ambulance medicine. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2012; 5: 18—22. (in Russian)
19. Topolyanskiy V. D. The end of the doctoring age. *Nezavimimyy psikhiatricheskii zhurnal*. 2011; 1: 13—17. (in Russian)
20. Kassirskiy I. A. About the doctoring. Moskva: Meditsina; 1970. 312 s. (in Russian)
21. Likhterman L. B. Ethic and humanization of modern neurosurgery. *Neyrokhirurgia*. 2015; 2: 7—12. (in Russian)
22. Prakhin E. Healing: art, science, profession. *Vrach*. 2015; 3: 85—7. (in Russian)
23. Chazov E. I. Diagnosis in XXI century: from subjective to objective. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001; 8: 5—8. (in Russian)
24. Ortega-i-Gasset Kh. What is the philosophy? M.: Nauka; 1991. 408 s. (in Russian)
25. Bilibin A. F. About doctoring. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1981; 5: 8—10. (in Russian)
26. Rapoport Zh. Zh. Doctoring. Pediatrician's reflection. Moskva: Voozovskaya kniga; 2013. 344 s. (in Russian)
27. Sarkisov D. S. The essays of general pathology. Moskva: Meditsina; 1993. 512 s. (in Russian)
28. Elshtein N. V. Medicine on the threshold of the new century: illusions and realities. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001; 1: 65—67. (in Russian)
29. Bilibin A. F. Deontology and doctoring. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1980; 11: 145—8. (in Russian)
30. Komarov F. I., Petlenko V. P. Philosophy and moral culture of doctoring. Kiev: Zdorov'ye; 1988. 264 s. (in Russian)
31. Kondoortsev V. A. The goal and task of the hospital therapy department. Part I. Physician's characteristics. The art of the doctoring. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2007; 2: 37—44. (in Russian)
32. Tareev E. M. Problem of iatrogenic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1978; 1: 3—12. (in Russian)
33. Gusarenko V. V., Tyazhelnikov Yu. A. Dialogue mutual relations of patient and doctor. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2009; 1: 106—7. (in Russian)
34. Kondoortsev V. A. The opening lecture: Part II. The modern therapeutic patient. The contact with patients and their relatives. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2007; 3: 16—29. (in Russian)
35. Labeznik L. B. Deontology in geriatrics. *Vrach*. 2005; 1: 4—6. (in Russian)
36. Khardi I. Physician, sister, patient: the psychology of the work with patient. Budapesht; 1972. 286 s. (in Russian)
37. White P. D. Clues in the diagnosis and treatment of the heart diseases. Moskva: Medgiz; 1960. 166 s. (in Russian)
38. Lili Ch. Professional relation physician and patient with the point of view rhetoric as the art of speech. *Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie*. 2003; 1: 28—35. (in Russian)
39. Reshetova T. V. A doctor goes to talk (methodical recommendations on the technique of conduct of medical conversation). *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2000; 4: 48—51. (in Russian)
40. Denisov I. N., Reze A. G., Volnookhin A. V. Communicative skills. Reporting bad news. *Vrach*. 2010; 11: 79—80. (in Russian)
41. Kozhevnikov A. D. The art of dealing with patient. *Klinicheskaya medicina*. 2002; 4: 65—8. (in Russian)
42. Sergeev Yu. D., Sokol A. F., Shooroopova R. V. Doctor and patient: ethical and legal aspects of their mutual relations. *Medical low*. 2016; 1: 3—6. (in Russian)
43. Cheremooshnikova I. K., Zakharova I. F. Role of medical institution in formation of communicative skills in future specialists. *Lechebnoe delo*. 2011; 2: 123—6. (in Russian)
44. Reze A. G. Communicating skills. Should a patient be interrupted when describing his complaints? *Vrach*. 2015; 12: 82—4. (in Russian)
45. Blau J. Time to let the patient speak. *BMJ*. 1989; 298: 39.
46. Marvel M., Epstein R., Flowers K., et al. Soliciting the patient's agenda: have we improved? *JAMA*. 1999; 281: 283—7.
47. Baker S. Thirty ways to make your practice more patient-friendly. In: D. Woods, ed. *Communication for doctors: how to improve patient care and minimize legal risk*. Oxford: Radcliffe; 2004. 358 s.
48. Langewitz W., Denz M., Keller A., et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ*. 2002; 325: 682—3.
49. Tserpinskaya O. L., Manookovskiy V. A., Kovalevskaya N. V. New tendency to relation between physician and patient. *Skoraya meditsinskaya pomoshch*. 2016; 1: 3—8. (in Russian)
50. Doogin A. G. Geopolitics of postmodern. SPb: Amfora; 2007. 282 s. (in Russian)
51. Zherebtsov S. N. Person on the edge of life: cultural-historical analysis of development of the private world of the person. *Psikhologicheskii zhoornal*. 2014; 1—2: 4—11. (in Russian)

Посмунна 09.09.16.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ — ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ?

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Прогрессивное увеличение количества женщин в периоде менопаузы определяет актуальность проблемы оптимизации качества и продолжительности жизни женщин во второй половине жизни. В обзоре приводятся современные международные рекомендации по диагностике и ведению менопаузы на основе доказательной медицины. Рассматриваются этапность лечения с изменением образа жизни и последующие показания и риски менопаузальной заместительной терапии с учетом индивидуальных особенностей. Приведен алгоритм скрининга для отбора женщин с целью проведения заместительной менопаузальной терапии.

Ключевые слова: менопауза, климакс, заместительная менопаузальная терапия.

CLIMACTERIC SYNDROME AND MENOPAUSAL HORMONE THERAPY — WHAT HAS CHANGED?

Progressive increase of women in the menopause period in number defines the relevance of the problem of optimizing the quality of life and the life expectancy in the after-life women. Modern international recommendations for the diagnosis and maintaining on the basis of evidential medicine are provided in the review. The treatment staging beginning from the lifestyle changing and the individual indications and risks associated with the menopausal hormone therapy taking into account the woman's specific features are considered. A screening algorithm for selecting women to prescribe the menopausal hormone therapy is given.

Key words: menopause, climax, hormone replacement menopausal therapy.

HEALTHCARE. 2016; 10: 30—36.

CLIMACTERIC SYNDROME AND MENOPAUSAL HORMONE THERAPY — WHAT HAS CHANGED?

T. V. Mokhort

По данным экспертов ВОЗ, к 2015 г. доля женщин старше 45 лет во всех странах мира достигла 46% от общего их количества, к 2025 г. численность женщин в возрасте 60 лет и более превысит 1 млрд. У женщин европейской популяции период менопаузы (МП) приходится в среднем на возраст 45—55 лет с пиком в возрасте около 50 лет. Период начала МП генетически стабилен и не изменился за последние 100 лет, хотя некоторые средовые и социальные факторы могут его ускорять, например курение (на 1,5 года). Прогрессивное увеличение количества женщин в периоде МП ставит перед здравоохранением вопрос оптимизации качества и продолжительности жизни женщин во второй половине жизни после завершения периода фертильности.

Бесспорно, наступление МП является результатом снижения продукции эстрогенов, рецепторы которых экспрессированы в различных тканях (таблица), что и определяет разнообразие симптоматики МП.

В то же время клиницисты выделяют наиболее значимые симптомы МП, ограничивающие качество и продолжительность жизни женщин. Зачастую первыми симптомами перименопаузы являются «приливы»: согласно данным ис-

следования SWAN, частота вазомоторных симптомов у европейских женщин в период перименопаузы достигает 34,1% [1], по данным других исследователей, у женщин США частота приливов достигает 75% [2]. Вторая группа симптомов — урогенитальные: зуд, диспареуния, вагинальная атрофия, симптомокомплекс гиперактивного мочевого пузыря, стрессовое и смешанное недержание мочи, цисталгия. Частота развития увеличивается с возрастом и к 55—60 годам достигает 50%, а после 75 лет превышает 75%. Важнейшими изменениями, определяющими прогноз при МП, являются увеличение массы тела с формированием менопаузального метаболического синдрома [3] и возрастание кардиоваскулярного риска.

В исследовании, включавшем 14-летнее наблюдение за 116 000 женщин, не имевших на момент включения сердечно-сосудистых заболеваний, выявлена взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и коронарным риском: отмечено повышение кардиального риска в 3 раза при ИМТ более 29 кг/м² по сравнению с ИМТ менее 21 кг/м² [4]. По данным ВОЗ, в 2004 г. сердечно-сосудистая патология явилась причиной смерти 55% женщин и 43% мужчин, причем показатель смертности от ишемической

Разновидности рецепторов эстрогенов, экспрессированных в различных тканях

Альфа	Бета	Гамма
Гениталии Гипоталамус и гипофиз Молочные железы Мозг Сердечно-сосудистая система Костно-мышечная система Кожа Волосы Печень	Гениталии Гипоталамус и гипофиз Молочные железы Мозг Сердечно-сосудистая система Костно-мышечная система Кожа Волосы Толстая кишка	Мозг Сердечно-сосудистая система

болезни сердца (ИБС) составлял 21% и 23% соответственно, а инсульт являлся более частой причиной смерти у женщин, чем у мужчин — 18% и 11% соответственно [5].

И, наконец, важнейшим проявлением поздних симптомов МП является развитие остеопороза с увеличением риска переломов, снижением качества жизни и увеличением риска смерти, особенно после перелома шейки бедра [6]. Понимание влияния продукции эстрогенов при наступлении МП позволило обосновать целесообразность проведения заместительной терапии эстрогенами и комбинацией эстрогенов и прогестагенов, которая согласно современной терминологии обозначается как заместительная менопаузальная терапия (ЗМТ).

История ЗМТ имеет «взлеты» и «падения». В период с 1941 г. качество гинекологической помощи оценивалось по количеству женщин, получающих ЗМТ, так как постулирование возмещения дефицита эстрогенов ассоциировалось с бесспорной пользой. В начале XXI века результаты крупных рандомизированных исследований, в том числе WHI (Women's Health Initiative) и HERSII (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Follow-up Study) вызвали драматическое снижение применения ЗМТ, что было продиктовано опубликованными данными об увеличении риска венозного тромбоза, рака молочной железы и отсутствии превентивного эффекта по сердечно-сосудистым рискам [7, 8]. Переосмысление полученных результатов привело к выработке новых, взвешенных и аргументированных подходов к назначению ЗМТ.

В течение последних нескольких лет опубликованы рекомендации различных групп экспертов, которые определяют рациональные показания и алгоритмы назначения ЗМТ [9—11].

Облигатной рекомендацией является здоровый образ жизни, включающий рациональное питание и адекватные физические нагрузки.

При формировании рациона должны быть учтены требования по ограничению его калорийности, адекватному потреблению овощей и фруктов, продуктов, содержащих кальций и витамин D, ограничению животных жиров, депривации курения и избыточного употребления алкоголя. Проспективные наблюдения в рамках наблюдательного исследования WHI, основанные на мониторинге 73 743 постменопаузальных женщин в возрасте 50—79 лет по оценке влияния физических нагрузок у них, продемонстрировали снижение риска сердечно-сосудистых событий до 45% независимо от этнических групп и ИМТ, но с зависимостью от уровня нагрузки (рис. 1) [12]. Здоровый образ жизни является рекомендацией, которая позволяет минимизировать различные изменения, сопровождающие развитие МП — улучшение общего состояния, нормализацию массы тела, снижение сердечно-сосудистых рисков и прогрессирования остеопороза и т. д. К рекомендациям по здоровому образу жизни могут быть отнесены различные комплексные поливитаминные и минералосодержащие препараты, компенсирующие дефицит этих веществ в субкалорийном рационе.

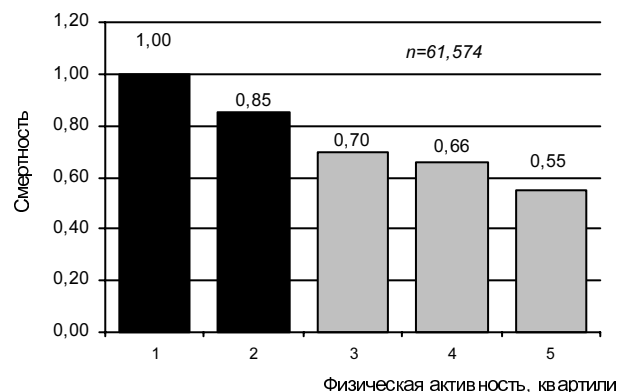


Рис. 1. Физические нагрузки и смертность по результатам WHI [25]

Выбор ЗМТ в настоящее время определен различными рекомендациями. Так, соглашение Североамериканского общества менопаузы указывает, что эстрогены наиболее эффективны для устранения вагинальных и вазомоторных симптомов и рекомендует индивидуализировать ЗМТ с учетом персональных факторов риска, указывая рекомендуемую длительность терапии от 3 до 5 лет (для монотерапии эстрогенами — до 7 лет). Также отмечено, что при раннем наступлении менопаузы возможно более длительное лечение с учетом симптоматики и противопоказаний, а трансдермальные формы и оральные эстрогены в низких дозах не ассоциированы с повышением риска тромбоза и инсульта в отличие от стандартных доз [10]. В этих же рекомендациях обосновано использование ЗМТ в группах риска для профилактики сахарного диабета, так как при ее применении отмечено снижение риска развития диабета на 21%. Кардиоваскулярные последствия (ИБС коронарная кальцификация, толщина интима — медиа) зависят от времени начала ЗМТ, которую нельзя рассматривать в качестве превентивной для сердечно-сосудистой патологии. Анализ проявлений венозного тромбоза свидетельствует о том, что риск увеличивается при использовании эстроген-прогестинных комбинаций, ожирении и отягощенном анамнезе по тромбозам [10]. Фактором, лимитирующим использование ЗМТ, являются данные по потенциальным онкологическим рискам. При интактной матке прием эстрогенов ассоциирован с повышением риска развития рака эндометрия, зависящего от дозы и длительности приема (более 10 лет), а комбинация с прогестинами снижает риск при недлительном приеме. По овариальному раку данные неоднозначны. Ассоциация между овариальным раком и ЗМТ в течение не более 5 лет сохраняется на уровне «низко и очень низко» и зависит от наследственности (*BRCA*-мутации). Выявлена ассоциация риска развития рака легких с курением. Касательно рака молочной железы доказано, что использование ЗМТ более 15 лет ассоциировано с повышением риска: по данным мета-анализа наблюдения за 67 370 женщинами отмечено повышение риска при приеме более 5 лет. Полученные данные диктуют необходимость строгого отбора пациенток с учетом анамнеза, маммографической плотности ткани

железы, а не только локальных очагов и дискуссионным исследованием онкомаркеров.

В 2013 г. опубликованы обновленные рекомендации Международного общества менопаузы с оценкой результатов через 10 лет после завершения WHI, в которых:

- рекомендуется инициировать ЗМТ у женщин с ранней МП раньше среднего возраста ее наступления;
- указывается на необходимость терапии эстрогенами, а роль прогестагенов заключается только в эндометриальной протекции;
- подчеркивается, что ЗМТ эффективна для предупреждения остеопороза в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после наступления МП;
- отмечено снижение смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых женщин в возрасте до 60 лет и в течение 10 лет после наступления МП, при использовании комбинированной терапии эффект менее выражен;
- местное использование низкодозовых эстрогенов снижает уретральные симптомы;
- риск венозного тромбоза и ишемического инсульта возрастает при использовании ЗМТ, но до 60-летнего возраста этот риск минимален, особенно у азиаток [13].

Рекомендации, изданные в 2015 г., определяют возраст наступления физиологической МП от 40 лет, указывая, что в среднем в Европе этот показатель составляет 52 года. Несмотря на доказанность последовательного снижения уровней прогестерона, эстрадиола, ингибина В, антимюллерова гормона и возрастание уровня ФСГ, не рекомендуется использовать гормональное тестирование для подтверждения диагноза перименопаузы и МП у женщин старше 45 лет. Для женщин в возрасте моложе 60 лет или при длительности постменопаузы менее 10 лет с вазомоторными симптомами (с или без дополнительных менопаузальных симптомов), которые не имеют противопоказаний и кардиоваскулярных рисков, риска рака молочной железы, предложено инициировать терапию эстрогенами у пациенток с гистерэктомией и эстроген-прогестероновую терапию у пациенток с интактной маткой [9].

В то же время следует понимать, что раннее снижение уровня прогестерона определяет потенциал развития гиперпластических процессов в эндометрии, что позволяет обоснованно

использовать прогестагены при менструальных дисфункциях в перименопаузе. В литературе активно обсуждаются вопросы снижения уровня андрогенов, особенно дигидропиандростерона сульфата и андростендиона, у женщин с возрастом. Рецепторы андрогенов экспрессированы в различных органах и тканях, что определяет их значимость. Андрогены являются жиромобилизующим гормоном, поэтому их дефицит усугубляет прибавку веса, нарушение липидного, углеводного обмена. Они играют важную роль в поддержании силы мышц тазового дна у женщин и подавляют распад коллагена в связочном аппарате органов малого таза [14]. Имеются данные о том, что андрогены вызывают апоптоз клеток рака молочной железы и блокируют эффекты эстрогенов [15, 16].

Не рекомендуется проведение ЗМТ с целью первичной или вторичной профилактики заболеваний, основываясь на фактах. Так, несмотря на то, что ряд исследований продемонстрировали снижение риска развития сахарного диабета 2-го типа на фоне ЗМТ до 30%, отмечено, что эффект не сохраняется после отмены терапии.

Несмотря на то что в группе женщин в возрасте 50—59 лет с применением монотерапии эстрогенами отмечено снижение риска инфаркта миокарда и кардиоваскулярной смертности, уменьшение степени кальцификации коронарных артерий по сравнению с женщинами старшей возрастной группы, результаты более поздних мета-анализов не продемонстрировали различия в регистрации ИБС и в зависимости от дозы эстрогенов [12]. Подчеркивается, что в отношении кардиоваскулярного риска протективное влияние ЗМТ не доказано, поэтому женщинам группы высокого риска показано использование альтернативной терапии, включающей стандартные рекомендации интернистов. У женщин с умеренным кардиоваскулярным риском методом выбора является трансдермальное введение эстрадиола в качестве терапии первой линии у пациенток с гистерэктомией или в сочетании с микронизированным прогестероном (или другим прогестагеном, не ухудшающим метаболические показатели) у женщин с интактной маткой, потому что эти препараты существенно не оказывают негативного влияния на артериальное давление, уровень триглицеридов и углеводный обмен [9].

В 2016 г. обновлены рекомендации The National Institute for Health and Care Excellence

(NICE), в которых определяются показания для ЗМТ, включающие:

- выраженные вазомоторные проявления;
- лечение выраженных симптомов вульварной и вагинальной атрофии (предпочтение отдается вагинальным препаратам);
- предупреждение постменопаузального остеопороза [9].

Ниже приведен перечень состояний, которые могут вызвать или имитировать вазомоторные реакции, типичные для МП, которые необходимо дифференцировать до инициации ЗМТ.

- Дисгормональные: избыток гормонов щитовидной железы; карциноидный синдром (приливы без пота); феохромоцитома (гипертензия, приливы с обильным потоотделением).

- Диетические: алкоголь; пряная пища; пищевые добавки (например, моносодия глутамат, сульфиты).

- Фармацевтические препараты: хроническое использование опиатов; отмена опиатов; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (могут вызвать потливость); никотиновая кислота (чувство жара в течение до 30 мин); блокаторы кальциевых каналов; лекарства, которые блокируют действие или биосинтез эстрогенов.

- Хроническая инфекция (гипертермия).

- Другие заболевания: демпинг-синдром после операций на желудке; мастоцитоз (тучноклеточный лейкоз) обычно с желудочно-кишечными симптомами; некоторые формы рака: медуллярная карцинома щитовидной железы; опухоли клеток островков Лангерганса, карцинома клеток почечного эпителия; лимфома; тревожные расстройства.

В настоящее время определенные предостережения к использованию системной ЗМТ или селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов для купирования менопаузальной симптоматики включают следующий перечень состояний:

- аномальное кровотечение из половых путей;
- подозрение или диагностированный рак молочной железы или отягощенный по нему анамнез;

- подозрение или диагностированная гиперплазия эндометрия эстрогензависимая, включая рак эндометрия;

- тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий или отягощенный анамнез по этой патологии;

— активная артериальная тромбоэмболическая болезнь (например, инсульт, инфаркт миокарда) или отягощенный анамнез по этой патологии;

— известная анафилактическая реакция или отек Квинке в ответ на любой компонент медикаментов для ЗМТ;

— диагностированное нарушение функции печени;

— известный дефицит белка С, белка S или антитромбина или другие известные тромбофилические заболевания;

— известная или предполагаемая беременность.

Осторожность при назначении оральных форм эстрогенов должна также быть проявлена у женщин с патологией желчного пузыря; гипертриглицеридемией; сахарным диабетом; гипопаратиреозом (риск гипокальцемии); доброкачественной менингиомой; промежуточным или высоким риском рака молочной железы; высоким риском заболеваний сердца; мигренью с аурой.

Поскольку использование эстрогенов для ЗМТ лимитировано рядом противопоказаний, для купирования вазомоторных проявлений, согласно данным различных исследований, рекомендуются: здоровый образ жизни; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — флуоксетин, пароксетин, венлафаксин; прогестагены — мегестрол, медроксипрогестерона ацетат, депо-медроксипрогестерон, трансдермальный прогестерон; центральные неселективные альфа-адреноблокаторы — клонидин и трансдермальный клонидин, антагонист допамина вералиприд, противосудорожный препарат, воздействующий на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты, габапентин [17].

Спорным является выбор фитоэстрогенов, которым часто отдают предпочтение как пациентки, так и врачи. Женщины выбирают фитоэстрогены потому, что уверены в их безопасности с позиций риска возникновения рака, отсутствия прибавки в весе. Врачи назначают фитоэстрогены для устранения вазомоторных симптомов и убеждены в том, что перед их назначением женщину не надо обследовать и эти препараты однозначно не навредят. К сожалению, эти надежды не имеют доказанного подтверждения. Во всех работах, посвященных изучению эффективности медикаментозного лечения приливов, очень высок эффект плаце-

бо: Кокрановский обзор по 24 исследованиям выявил снижение приливов на фоне приема эстрогенов у 75% пациенток, а на фоне плацебо — у 57%. Но ни в одном исследовании эффект фитоэстрогенов не достигает указанного уровня. Проведенный мета-анализ по оценке влияния на вазомоторные симптомы свидетельствует об отсутствии влияния фитоэстрогенов [18]. Более того, подтверждено, что длительный их прием вызывает увеличение частоты гиперплазии эндометрия по сравнению с плацебо, что определяет необходимость медицинского мониторинга [19].

Отдельно следует остановиться на потенциальных возможностях использования прогестагенов в перименопаузе. У женщин с интактной маткой прогестагены должны быть добавлены с целью предотвращения гиперплазии и рака эндометрия. Их назначение может осуществляться в 2 режимах: 1-й — в течение 12—15 дней каждого месяца, для женщин, склонных к прорывным кровотечениям в течение первых 1—2 лет ЗМТ; 2-й — комбинированная терапия с эстрогенами ежедневно.

Целесообразность назначения прогестагенов обусловлена тем, что их дефицит проявляется раньше, чем дефицит эстрогенов (рис. 2). Снижение продукции прогестагенов является одной из причин дисфункциональных маточных кровотечений и гиперплазии эндометрия в перименопаузе. В то же время доказано, что использование прогестагенов может минимизировать вазомоторные симптомы МП [20—22]. В последние годы использование прогестагенов для их купирования не рекомендуется, что, вероятно, обусловлено доказательствами вклада этого класса препаратов в формирование негативных последствий ЗМТ. В качестве альтернативных препаратов прогестерона рекомендованы медроксипрогестерон, норэтиндрон, мегестрол, дидрогестерон, хлормадиион, медрогестон, номегестрола ацетат, промегестрон, микронизированный прогестерон. Введение левоноргестрела внутриматочно минимизирует системную абсорбцию прогестагена, но его уровень повышается в крови, кроме того, в одном исследовании продемонстрировано увеличение заболеваемости раком молочной железы [23]. В настоящее время использование прогестагенов в виде монотерапии для купирования вазомоторных симптомов не рекомендуется. Кроме того, доказано, что прогестерон и его

метаболиты (5 α - и 5 β -allopregnanolone) играют важную роль в регуляции функции головного мозга, оказывая влияние на нейрональный транспорт, за счет чего способны предупреждать развитие процессов нейродегенерации и сохранять когнитивную функцию [24].

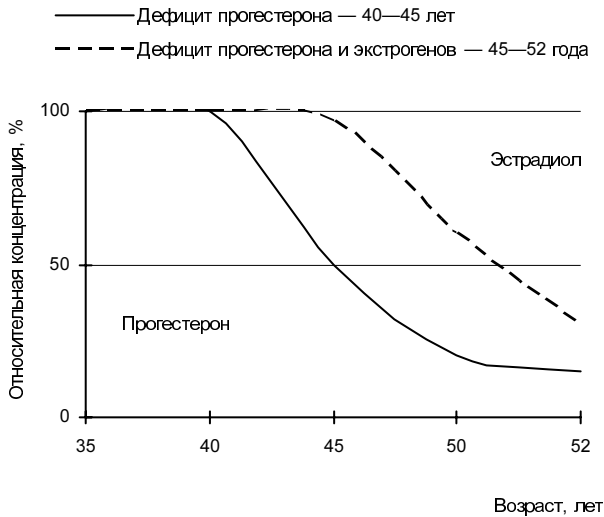


Рис. 2. Возрастные изменения уровня эстрогенов и прогестерона у женщин

Рекомендации Эндокринологического общества клинической практики (США, 2015) предлагают назначать ЗМТ женщинам с МП в возрасте менее 60 лет или менее 10 лет после наступления МП при наличии вазомоторных симптомов без высокого кардиоваскулярного риска или риска рака молочной железы в форме комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами при сохранной матке и в форме монотерапии эстрогенами для женщин, у которых проведена гистерэктомия [9]. У пациенток с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф рекомендуется использование негормональных препаратов для коррекции вазомоторных симптомов, при умеренном риске — трансдермальных форм эстрадиола в качестве первичного лечения (монотерапия для женщин без матки или в комбинации с микронизированным прогестероном или другим прогестагеном для пациенток с интактной маткой). При наличии высокого риска венозного тромбоза у нуждающихся в ЗМТ рекомендуются неоральные эстрогены в минимально эффективных дозах, у женщин с маткой — сочетание с прогестагенами (прогестерон или дидрогестерон как нейтральные по влиянию на коагуляцию). В случае высокого риска развития рака молочной железы рекомендуется воздержаться от ЗМТ.

Конъюгированные конские эстрогены в комбинации с базедоксифеном (bazedoxifene) — селективным модулятором эстрогеновых рецепторов — могут служить альтернативным выбором при вегетативных симптомах. Также в качестве альтернативного выбора рассматривается тиболон, который устраняет вегетативные симптомы, но риск рака молочной железы при его использовании выше, чем при назначении других комбинаций ЗМТ. Мониторинг ЗМТ включает исключение патологии органов малого таза (гиперплазию и рак эндометрия) у женщин с возникшим аномальным маточным кровотечением на фоне лечения и проведение регулярного скрининга на рак молочной железы во время и после прекращения ЗМТ [9].

Принципиально важными являются вопросы мониторинга и длительности ЗМТ. На начальном этапе в течение первых 3 мес после начала ЗМТ рекомендуется регулярное клиническое наблюдение, а впоследствии каждые 6—12 мес индивидуально должен проводиться мониторинг эффективности и возникновения побочных эффектов (брюшная/тазовая боль, боль в области молочных желез, метроррагии, увеличение массы тела, изменение настроения, артериального давления) с коррекцией лечения при необходимости. Вопрос длительности ЗМТ должен пересматриваться по крайней мере 1 раз в год, следует ориентироваться на короткую общую продолжительность ЗМТ в соответствии с целями лечения и оценкой риска у каждой конкретной женщины. Исключение составляют молодые женщины с первичной овариальной недостаточностью, преждевременной или ранней МП без противопоказаний до времени предполагаемой естественной МП, когда целесообразность продолжения ЗМТ может быть пересмотрена. Касательно отмены ЗМТ предложено обсудить индивидуальные предпочтения женщины для выбора постепенной или резкой отмены МП [9].

Современный алгоритм ведения МП, приведенный на рис. 3, определяет порядок назначения ЗМТ с учетом индивидуальных особенностей женщины и является взвешенным и аргументированным, полезным для использования в реальной клинической практике. Исследования по оценке преимуществ отдельных компонентов ЗМТ активно продолжаются и в будущем, несомненно, продемонстрирует новые результаты и позволит очередной раз изменить тактику ведения МП.

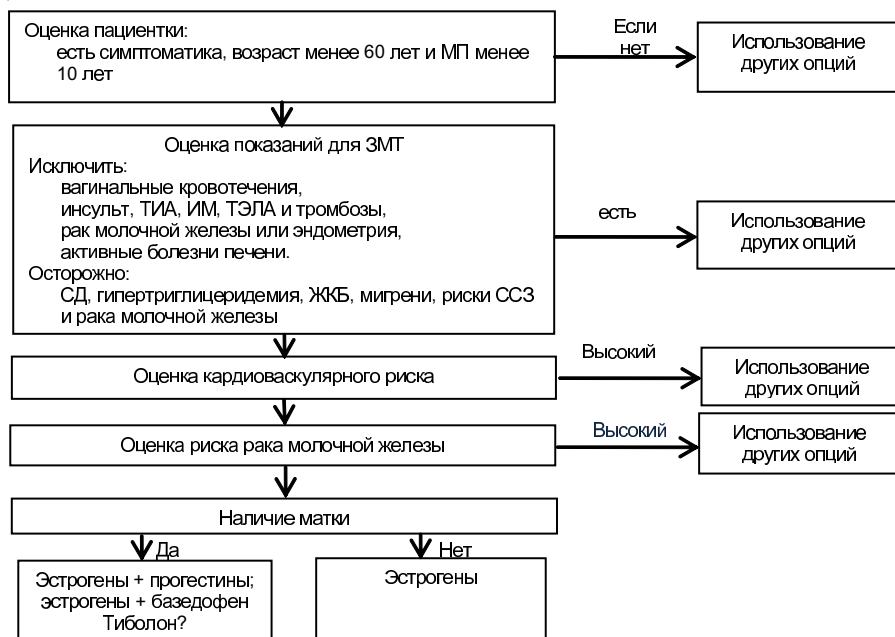


Рис. 3. Алгоритм ведения МП [9]

Контактная информация:

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор,
зав. кафедрой эндокринологии.
Белорусский государственный медицинский университет.
220040, г. Минск, пр. Независимости, 64; сл. тел. +375 17 331-29-67.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

- Gold E., Sternfeld B., Kelsey J., et al. Relation of Demographic and Lifestyle Factors to Symptoms in a Multi-Racial/Ethnic Population of Women 40–55 Years of Age. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152: 463–73.
- Woods N., Mitchell E. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am. J. Med.* 2005; 118 (Suppl. 12B): 14–24.
- Davis S., Castelo-Branco C., Chedraui P., et al. Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* 2012; 15(5): 419–29.
- Willett A., Manson J. E., Stampfer M. J. Weight, weight change and coronary artery disease in women. *JAMA.* 1995; 273: 461–5.
- World Health Organization Statistical Information System 2004: www.who.int/whosis.
- Da Costa J., Ribeiro A., Bogas M., et al. Mortality and functional impairment after hip fracture: a prospective study in a Portuguese population. *Acta Reumatol. Port.* 2009; 34: 618–26.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321–33.
- Grady D., Herrington D., Bittner V., et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Follow-up Study (HERS II). *JAMA.* 2002; 288: 49–57.
- Stuenkel C., Davis S., Gompel A., et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM.* 2015; 100: 3975–4011.

10. Schmidt P. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012; 19: 257–71.

11. De Villiers T., Pines A., Panay N., et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *J. Climacteric.* 2013; 16: 316–37.

12. Manson J., Chlebowski R., Stefanick M., et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013; 310: 1353–68.

13. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *J. Climacteric.* 2013; 16: 316–37.

14. Maia H., Casoy J., Valente J. Testosterone replacement therapy in climacteric: benefits beyond sexuality. *Gynecol. Endocrin.* 2009; 25(1): 12–20.

15. Somboonporn W., Davis S. Postmenopausal testosterone therapy and breast cancer risk. *Maturitas.* 2004; 49: 267–75.

16. Labrie F., Luu-The V., Labrie C., et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: Inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr. Rev.* 2003; 24: 152–82.

17. Goodman N., Cobin R., Ginzburg S., et al. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. *Endocrine pract.* 2011; 17(6): 25.

18. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 10: 12.

19. Unfer V., Casini M., Costabile L., et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil. Steril.* 2004; 2(1): 145–8.

20. Bertelli G., Venturini M., Del Mastro L., et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 883–8.

21. Leonetti H., Longo S., Anasti J. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 225–8.

22. Wren B., Champion S., Willetts K., et al. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause.* 2003; 10: 13–8.

23. Soini T., Hurskainen R., Greifman S., et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124: 292–9.

24. Schumacher M., Sitruk-Ware R., De Nicola A. Progesterone and progestins: neuroprotection and myelin repair. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8(6): 740–6.

Поступила 27.05.19.

Ю. П. ИСТОМИН, Т. П. АРТЕМЬЕВА, Д. А. ЦЕРКОВСКИЙ

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ: ОСНОВНЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ МЕТОДА

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

Обобщены основные исторические аспекты и этапы развития метода фотодинамической терапии. Представлены данные о существующих фотосенсибилизаторах различных классов.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фототерапия, фотосенсибилизатор.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY: BASIC HISTORICAL ASPECTS AND STAGES OF METHOD DEVELOPMENT

This article summarizes the main historical aspects and stages of the photodynamic therapy development. The authors present data on existing photosensitizers of different classes.

Key words: photodynamic therapy, phototherapy, photosensitizer.

HEALTHCARE. 2016; 11: 37—46.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY: BASIC HISTORICAL ASPECTS AND STAGES OF METHOD DEVELOPMENT
Yu. P. Istomin, T. P. Artemiyeva, D. A. Tserkovsky

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод лечения злокачественных и доброкачественных новообразований, а также предопухолевой патологии, основанный на использовании трех компонентов: специального лекарственного препарата — фотосенсибилизатора (ФС), лазерного излучения с определенной длиной волны и кислорода.

По определению профессора Е. Ф. Странадко, «ФДТ — это метод локальной активации накопившегося в опухоли ФС видимым красным светом, что в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей опухолевые клетки» [1].

Из древнейших исторических источников, дошедших до нас, известно, что в Древнем Египте еще 6000 лет тому назад применялись растительные препараты, вызывавшие фотореакцию в тканях, для лечения депигментированных участков кожи (витилиго), которые принимали за проявления проказы. Использовали природные ФС — псоралены, содержащиеся в таких растениях, как пастернак, петрушка, зверобой, активируемые солнечным светом. После аппликации порошка из этих растений на депигментированные участки кожи и последующей инсоляции ярким солнечным светом на них появлялась пигментация по типу солнечного загара (рис. 1).

В 1550 г. до н. э. фотомедицинские процедуры были описаны в Эберском папирусе [2] и священной индийской книге «Atharva Veda» [3]. Основными показаниями для фотолечения явля-

лись беспигментные очаги кожи, расцениваемые как лепрозные, большинство из которых, вероятно, были витилиго (лейкодерма). В своей знаменитой книге «Mofradat Al Adwiya» Ибн Эль Битар описал лечение депигментированных очагов кожи (витилиго) tinkтурой из меда и порошка семян растения, называемого *Aatrillal* (эйэтриллал), которое в изобилии произрастало в долине реки Нил [4]. Эйэтриллал был идентифицирован как растение, называемое *Ammi majus* (китайский тмин), содержащее различные псоралены. Соединения фурукумаринов в растении обладают свойством сенсibilизировать кожу к действию света и стимулировать образование в ней пигмента меланина, что способствует восстановлению пигментации кожи. В наши дни из



Рис. 1. Первые шаги в фототерапии

амми получен препарат аммифурин, содержащий смесь трех фурокумаринов — изопимпинеллина, бергаптена, ксантотоксина. После системного применения смеси из порошка семян *Ammi majus* с медом пациенту было рекомендовано находиться на ярком солнечном свете в течение 1—2 ч, облучая депигментированную кожу, что способствовало активации псораленов. Фотодинамическая реакция в лейкодерме приводила к образованию везикул с дальнейшими реэпителизацией и репигментацией.

Основоположником фототерапии принято считать датского физиотерапевта Н. Р. Финсена (рис. 2), опубликовавшего в 1893—1894 г. результаты собственного исследования, посвященного применению красного света в лечении последствий оспы.

В 1893 г. Н. Р. Финсен занялся пропагандой применения красного света для лечения последствий оспы. Ученый утверждал, «что лишь солнечный свет раздражающего высокочастотного спектра излучения, пропущенный через красный светофильтр, может ускорить заживление кожных поражений и тем самым предотвратить образование безобразных рубцов и шрамов». После того как демонстрация «красных комнат» прошла успешно, Н. Р. Финсен оставил университетскую кафедру хирургии и целиком посвятил себя медицинским аспектам светолечения. Статьи,



Рис. 2. Основоположник современной фототерапии Н. Р. Финсен

опубликованные им на эту тему в 1893 г. и 1894 г., способствовали упрочению его международной репутации в данной области.

Н. Р. Финсен начал экспериментировать с источниками искусственного света — дуговыми угольными лампами, желая выяснить, окажутся ли они эффективными для лечения обыкновенной волчанки — почти не поддающейся терапии кожной болезни, вызываемой микобактерией туберкулеза и часто настолько обезображивающей внешность больных, что они становились изгоями. В 1895 г. Н. Р. Финсен приступил к лечению волчанки, подвергая пациентов двухчасовому ежедневному воздействию ультрафиолетовых лучей от дуговой угольной лампы постоянного тока силой 25 А. Результатом лечения было уменьшение в размерах и появление признаков полного выздоровления у большинства пациентов.

В 1896 г. в Копенгагене был основан Финсеновский институт светолечения, директором которого стал Н. Р. Финсен. В институте были разработаны способы лечения с помощью «финсеновских» дуговых ламп, а также терапевтические методы, позволившие увеличить лечебную дозу ультрафиолетового излучения при минимальном повреждении тканей. В первые годы более 800 пациентов с волчанкой получали лечение на базе института. Результаты были выдающимися: 50% полностью излечены, у 45% наблюдалась существенная положительная динамика (рис. 3).

В 1903 г. за достижения в области светолечения Н. Р. Финсену присуждена Нобелевская премия «в знак признания его заслуг в деле лечения болезней — особенно волчанки — с помощью концентрированного светового излучения, что открыло перед медицинской наукой новые широкие горизонты». «Этот метод явился гигантским шагом вперед, — сказал в приветственной речи К. Мернер из Каролинского института, — и... привел к таким достижениям в области медицины, которые никогда не забудутся в истории этой науки».

В конце XIX века студент фармакологического факультета Мюнхенского университета О. Raab, выполняя научные исследования под руководством профессора Н. von Tarreiner (рис. 4), проводил эксперименты по токсическому воздействию различных субстанций (хинина и др.) на *Paramaecium caudatum*. Полученные результаты оказались невоспроизводимыми и не поддающимися объяснению, однако

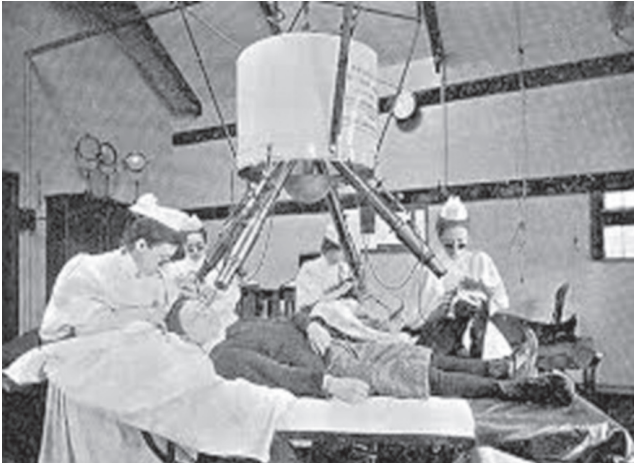


Рис. 3. Аппарат для фотооблучения, применявшийся Н. Р. Финсеном для лечения кожных проявлений туберкулезной волчанки



Рис. 4. Основоположник фотодинамической терапии профессор Н. von Tarpeiner

молодой ученый обратил внимание на погодные условия (освещенность помещений) во время исследований. Было установлено, что акридин, фенилакридин, эозин и хинин в нетоксичных концентрациях под влиянием дневного света оказывают на микроорганизмы исключительно сильное повреждающее действие. Полученные результаты были доложены в 1899 г. на Собрании немецких естествоиспытателей и врачей и позже опубликованы [5]. В 1903 г. Н. von Tarpeiner впервые ввел термины «фотодинамика», «фотодинамическая реакция», «фотодинамическая терапия».

Первые данные об успешном применении красителя эозина и света в клинике в лечении 6 пациентов с раком кожи, герпесом и псориазом были представлены доктором А. Jesionek и Н. von Tarpeiner (рис. 5). Авторы отмечали развитие полной резорбции очагов у 4 пациентов с длительностью безрецидивного периода 1 год [6].

Фотосенсибилизаторы в ФДТ: прошлое, настоящее, будущее

Дальнейшее развитие метода связано с разработкой новых фотосенсибилизирующих агентов на основе порфиринов, входящих в состав гемоглобина, миоглобина, фермента пероксидазы и группы цитохромов. В 1911 г. W. Hausmann сообщил о гибели парameций при облучении светом лампы в присутствии в питательной среде производных гематопорфирина. Незадолго до 1910 г. автор провел оригинальные эксперименты на белых мышах, которым вводили гематопорфирин и облучали солнечным светом, что приводило к развитию реакций, которые изменялись в зависимости от количества ФС или света. Исследователь предположил, что первичный эффект ФДТ был обусловлен повреждением периферических сосудов [7].

Впервые действие данного ФС на человеческий организм в достаточно смелом эксперименте на самом себе апробировал немецкий врач F. Meyer-Betz. Знаменательной датой стало 14 октября 1912 г., когда исследователь осуществил внутривенную инфузию 0,2 г гематопорфирина и спустя 48 ч при солнечной погоде продемонстрировал выраженную фоточувствительность в виде чувства жжения, гиперпигмен-

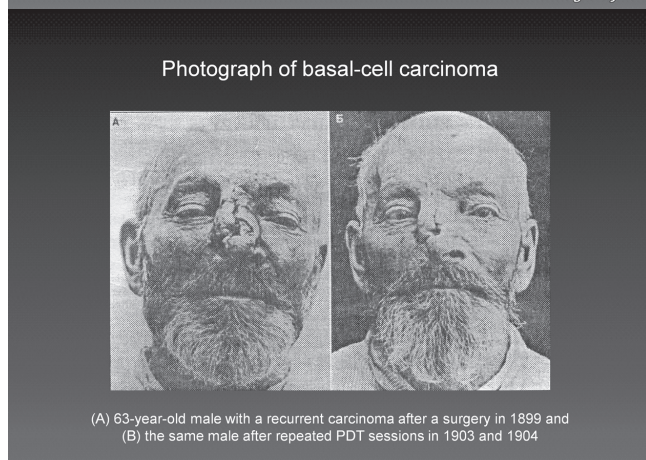
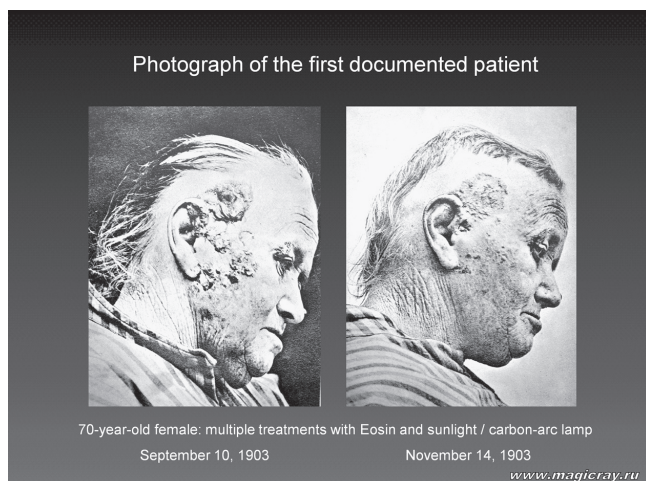


Рис. 5. Результаты применения зозина и света аргоновой лампы у пациентов с базальноклеточным раком (www.magicray.ru)

тации, отека мягких тканей лица и рук, самостоятельно исчезнувших через 24 ч (рис. 6). Автор впервые показал, что системное введение гематопорфирина ведет к выраженной фотосенсибилизации всего организма [8].

Активное применение фотодинамического эффекта началось в 1924 г., когда А. Policard продемонстрировал феномен интенсивной



Рис. 6. Результаты эксперимента F. Meyer-Betz (1912):
а — до введения гематопорфирина;
б — после введения гематопорфирина

флюоресценции гематопорфирина у лабораторных животных с перевивными опухолями при облучении ультрафиолетовым светом лампы Вуда. По мнению автора, данное исследование можно считать точкой отсчета развития флюоресцентной диагностики опухолей [9].

В 1942 г. ученые Banzer и Auler обнаружили, что опухоль и лимфатические узлы у крыс с перевивными карциномой Флекснера и саркомой Янсена способны депонировать значительные количества гематопорфирина [10]. Дальнейшие исследования G. S. Weiland и F. Figge в этой области, начатые в 1948 г., позволили подтвердить факт достаточно высокой тропности целой группы фотосенсибилизирующих агентов (гематопорфирин, протопорфирин, копропорфирин) к опухолевым клеткам. Авторы отметили, что максимальная концентрация препаратов создается в опухолевой ткани в течение 24—48 ч после внутривенного введения, а флюоресценция сохраняется в течение 2 нед. По предположению авторского коллектива, высокое сродство производных порфирина к лимфатической ткани позволило бы применять порфирины для лечения лейкемии [10]. Однако широкому использованию их в качестве ФС препятствовала высокая кожная фототоксичность, что связано со сложным химическим составом и невысоким содержанием основных действующих веществ.

Решением данной проблемы занимались R. Lipson и сотрудники его лаборатории клиники Мейо, начиная с 1960 г. В результате их работы был синтезирован дериват гематопорфирина, полученный путем обработки ФС смесью серной и уксусной кислот с последующим ще-

лочным гидролизом. Авторы успешно апробировали новый ФС с целью флюоресцентной диагностики злокачественной патологии легких, желудка и шейки матки [11].

R. Lipson и соавт. получили объективные данные эффективного фотодинамического воздействия у пациентки с обширным изъязвленным рецидивным раком молочной железы, получавшей фотооблучение патологически измененных тканей светом ксеноновой лампы после введения гематопорфирина. Это наблюдение явилось основанием для сообщения на IX Международном противораковом конгрессе в Токио в 1966 г. [20].

Вместе с тем гематопорфирин представляет собой неочищенную смесь порфиринов, в значительной степени не активных или имеющих слабую фотосенсибилизирующую активность. По данным T. J. Dougherty и D. Kessel [12, 13], сам гематопорфирин составлял около 20% от этой смеси, продукты его монодегидратации, в том числе гидроксипропорфирин, — 25% и продукты дидегидратации протопорфирина — 5%. Вторую половину этой смеси составляли порфирины, соединенные эфирными связями в комплексы размерами от 2 до 8 пиррольных колец. Эти соединения можно было отделить от других компонентов различными хроматографическими методами, и именно они обуславливали биологическую активность HpD.

В 1974 г. из смеси производных гематопорфирина был синтезирован и запатентован ФС фотофрин I, который активно применялся в 1976—1983 гг. для лечения рака кожи, мочевого пузыря, злокачественных опухолей головного мозга, а также с паллиативной целью при опухолях бронхов и пищевода [14].

Весомый вклад в дальнейшее развитие ФДТ и флюоресцентной диагностики внес руководитель центра ФДТ Института рака (Буффало, Нью-Йорк) T. Dougherty. В 1975 г. профессор сообщил о высоком проценте (50%) излеченных лабораторных животных с карциносаркомой Уокер 256 после предварительного введения фотофрина I и его инициации красным светом ксеноновой лампы через 24 ч [15]. В 1978 г. в журнале «Cancer Research» опубликована статья, свидетельствующая об успешном опыте применения ФДТ с фотофрином I в лечении 25 пациентов с базально- и плоскоклеточным раком кожи, внутрикожными метастазами рака молочной железы и диссеминированной мела-

номы. Частота полных регрессий опухолей составила 86,7%. Вместе с тем авторы отметили высокую частоту побочных реакций проводимого лечения в виде ожогов и некрозов кожных покровов [16].

В 1984 г. выделена активная фракция гематопорфирина, получившая название «Фотофрин II». Основными преимуществами по сравнению с фотофрином I были большая селективность накопления препарата в опухолевых тканях и более высокая противоопухолевая эффективность. В 1992 г. фотофрин II официально разрешен для клинического использования в лечении пациентов со злокачественными опухолями различной локализации (рак кожи, метастазы меланомы и рака молочной железы, рак языка, носоглотки, злокачественные глиомы и др.). Частота полных регрессий опухолей составила, по разным данным, 40—70% [17].

В Российской Федерации первый ФС из группы производных гематопорфирина — фотогем — разработан в 1990 г. группой ученых из Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова под руководством профессора А. Ф. Миронова, а первые клинические испытания начались в феврале 1992 г. на базе Государственного научного центра (ГНЦ) лазерной медицины. В октябре 1992 г. к программе клинической ФДТ рака присоединился Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ) им. П. А. Герцена [18]. В последующие годы клинические испытания метода ФДТ в Российской Федерации приобрели широкомасштабный характер: наряду с четырьмя крупными научно-исследовательскими центрами (ГНЦ лазерной медицины Минздрава России, МНИОИ им. П. А. Герцена, Онкологический научный центр РАМН, факультетская хирургическая клиника Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова) клинические испытания стали проводиться в ряде региональных филиалов столичных НИИ. В 1999 г. препарат официально разрешен для клинического применения.

В 1994 г. были начаты клинические испытания ФС второго поколения — фотосенса (сульфированный алюминия фталоцианин), разработанного в ГНЦ Российской Федерации «НИОПИК» (чл.-корр. РАН, проф. Г. Н. Ворожцов, проф. Е. А. Лукьянец). Фотосенс обладает интенсивной полосой поглощения в красной области спектра на длине волны 675 нм. Данный

препарат, несмотря на высокую эффективность при лечении пациентов с базальноклеточным раком кожи, метастазами рака молочной железы и меланомы, обладает существенными недостатками: наличие выраженного болевого синдрома во время облучения опухоли лазером, купирующегося введением анальгетиков; длительный период (3—4 мес) кожной фототоксичности [19]. Впервые о клиническом применении фотосенса для ФДТ рака различных локализаций сообщили Е. Ф. Странадко и соавт. на Конгрессе Европейской лазерной ассоциации в Лилле (Франция) 9 сентября 1994 г. [20].

Решением Фармкомитета Российской Федерации в 2001 г. метод ФДТ с фотосенсом разрешен к применению при лечении рака желудка, кожи, нижней губы, опухолей слизистой оболочки полости рта, подкожных и внутрикожных метастазов рака молочной железы в случае их резистентности к химиотерапевтическому лечению или прогрессирования на фоне системной терапии.

В 1998—1999 гг. в Институте биомедицинской химии РАН профессор Г. В. Пономарев и его ученики создали ряд ФС второго поколения, производных хлорина еб («Фотодитазин», «Радахлорин» и др.) с длиной волны возбуждающего света 662 нм, и уже в 1998 г. в ГНЦ лазерной медицины были начаты клинические испытания фотодитазина, в рамках которых пролечено 72 пациента со злокачественными опухолями наружной и внутренней локализации. Частота полных регрессий опухолей составила 70% [21].

В 1990 г. J. C. Kennedy предложил принципиально другой подход к ФДТ, основанный на использовании эндогенных механизмов индуцирования фоточувствительности [22]. Идея заключалась в создании условий в организме, при которых происходит синтез значительного количества эндогенных порфиринов непосредственно в тканях опухоли. С этой целью пациентам назначали пероральный прием дельта-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК), не являющейся ФС, не накапливающейся в клетках, однако являющейся природным прекурсором протопорфирина IX (ПП-IX). При экзогенном введении данного препарата он временно перегружает нормальный путь биосинтеза гема и приводит к селективному накоплению ПП-IX в опухолевых клетках. В нормальной ткани организма ПП-IX переходит в гем беспрепятственно в силу того, что в ней имеется достаточное количество ионов железа. В опухоли же его недостаточно, поэтому переход ПП-IX в гем затруднен

и создаются условия для накопления ПП-IX в опухолевой ткани. ПП-IX является достаточно активным ФС вследствие наличия интенсивной полосы поглощения с максимумом на длине волны 630 нм и способности эффективно генерировать синглетный кислород.

Препараты на основе 5-АЛК зарегистрированы в Канаде под коммерческим названием «Levulan» («DUSA Pharma», Канада) и Норвегии — «Metvix» («PhotoCure ASA», Норвегия). Они с успехом используются для лечения кератозов, базальноклеточного рака, диагностики и лечения болезни Баррета, рака мочевого пузыря, злокачественных опухолей головного мозга и желудка. Особенно эффективно использование препаратов на основе 5-АЛК для эндоскопической диагностики опухолей, визуальное обнаружение которых при обычном белом освещении затруднено [23, 24].

Несмотря на высокую терапевтическую активность гематопорфирина и его производных, препараты данной группы обладают существенными недостатками. Прежде всего это продолжительный период кожной фототоксичности (2,5 мес. и более), низкая избирательность накопления, незначительная глубина повреждения опухолей (в среднем 3—5 мм), высокая стоимость производства и сложная химическая структура (для фотофрина около 60 компонентов), многочисленные побочные эффекты в виде ожогов кожи с некрозами и эритемой [25].

Поэтому многие исследовательские коллективы начали разработку и апробацию ФС второго поколения. Для их производства использовали растительное сырье, в частности водоросли рода *Spirulina* и листья крапивы с целью синтеза водорастворимых производных хлорофилла — хлоринов, бактериохлоринов [26, 27], синтетические производные — для получения тексафиринов, этиопурпуринов, нафтало- и фталоцианинов [28, 29].

По мнению профессора А. Ф. Миронова [30], «идеальный» ФС должен соответствовать следующим требованиям:

- обладать низкой световой и темновой фототоксичностью в терапевтических дозах;
- иметь хорошую люминесценцию и растворимость в водных растворах;
- легко выводиться из организма;
- иметь высокую селективность накопления в злокачественной ткани и низкий уровень накопления в нормальных тканях;

— иметь интенсивный максимум поглощения в области 660—900 нм;

— быть устойчивым при хранении;

— иметь сравнительно несложное производство и синтез, однородный химический состав.

Первые сообщения об использовании ФС хлоринового ряда для ФДТ относятся к 1980 годам [31]. Республика Беларусь является пионером в области ФДТ среди стран бывшего СССР. Под руководством проф. Г. П. Гуриновича в институтах фотобиологии и физики НАН Беларуси был синтезирован из листьев крапивы первый отечественный ФС — хлорин еб, а на предприятии «Диалек» налажен выпуск лекарственной формы. В РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова были выполнены экспериментальные исследования по изучению возможностей использования хлорина еб для ФДТ злокачественных новообразований и проведены I и II фазы клинических испытаний при лечении внутрикожных и подкожных метастазов меланомы и рака молочной железы, плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи [32, 33].

В последнее время отмечена тенденция к разработке новых препаратов, имеющих полосы поглощения в спектральной области «терапевтического окна» ($\lambda=700\text{—}900$ нм), в которой поглощение света биологическими тканями минимально. В США и Российской Федерации успешно завершены клинические испытания ФС пурлитина (SnET2), бензопорфирина, бактериопурпурина, темопорфина, лютекса моно-L-аспартил хлорина еб, фотохлорина и фотодитазина — ФС на основе хлорофилла, имеющих интенсивное поглощение в длинноволновой красной области спектра и обладающих высокой скоростью выведения из организма [34—36].

В Республике Беларусь на основе хлорина еб РУП «Белмедпрепараты» при участии НПО «Биотехновация» (Москва) разработан ФС фотолон, относящийся к препаратам третьего поколения. Он представляет собой комплекс соли хлорина еб и поливинилпирролидона. С начала 2001 г. фотолон успешно используется для флюоресцентной диагностики и ФДТ базально- и плоскоклеточного рака кожи, диссеминированных метастазов меланомы и рака молочной железы, слизистых оболочек (полость рта, вульва), предраковых заболеваний шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) и наружных половых органов (лейкоплакия

вульвы). Основными преимуществами фотолон перед другими ФС являются дешевизна и простота технологии получения, быстрое и избирательное накопление в опухолевой ткани, высокая лечебная и диагностическая эффективность, практически полное выведение препарата из крови в течение 1 сут, короткий период повышенной кожной фототоксичности, хорошая растворимость в воде и высокая стабильность в течение срока хранения [37, 38].

Основные источники лазерного излучения, используемые при ФДТ

Одной из важнейших составляющих фотодинамического воздействия являются источники света, которые подразделяются на широкополосные (лампы) и монохроматические (лазеры) [39, 40]. Промежуточное положение между лазерами и лампами занимают светодиоды с полушириной полосы излучения порядка 20—40 нм. В клинической практике чаще всего применяют источники света с длиной волны излучения в пределах 600—900 нм, что связано с фактом сильного поглощения света эндогенными красителями при $\lambda < 600$ нм; для $\lambda > 900$ нм энергетически невыгодным является образование синглетного кислорода, участвующего в фотохимических реакциях [41]. Основные источники света и их характеристики представлены на рис. 7.

Для ФДТ используют различные источники света, генерирующие излучение с длинами волн, характерных для определенных фотосенсибилизирующих агентов. Все источники света можно подразделить на лазерные и нелазерные. К нелазерным источникам излучения относят галогеновые, ксеноновые (дуговые), металлогалогенные, ртутные и флюоресцентные лампы, матрица которых состоит из светодиодов. Их использовали до 1980-х годов. К основным их недостаткам можно отнести нестабильность в работе, крупногабаритность и большой вес, непродолжительный срок службы и эксплуатации (несколько сотен часов). Указанные недостатки серьезно сдерживали широкое применение этих источников света в клинической онкологии.

В 1980—90-х годах достаточно широкое распространение получили лазерные установки с накачкой ионным аргоновым лазером, генерирующие свет в ультрафиолетовом ($\lambda=488$ нм) и сине-зеленом ($\lambda=514$ нм) диапазонах. При средней мощности накачки 20 Вт при эксплуатации обеспечивается средняя мощность 4—5 Вт

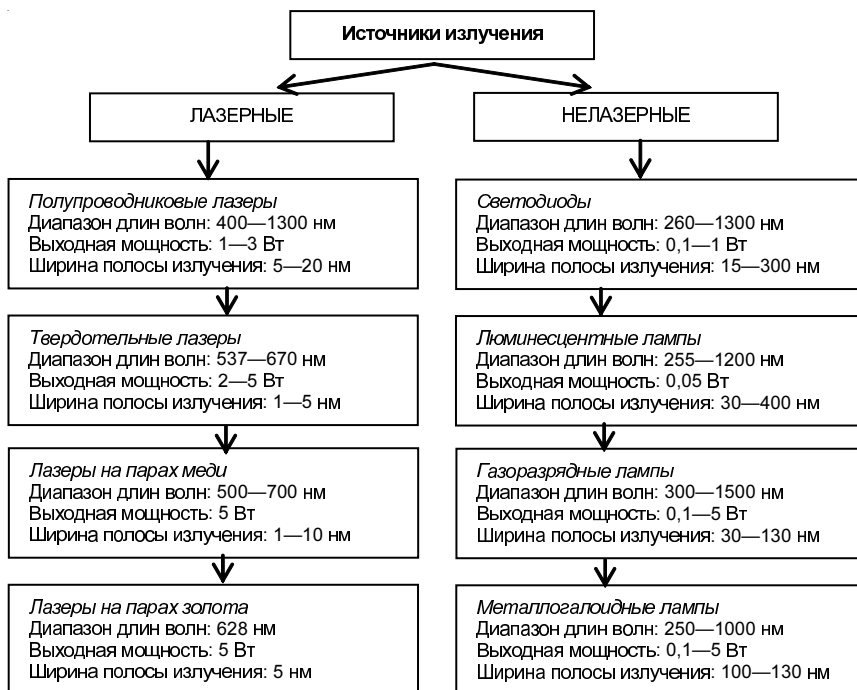


Рис. 7. Источники света, используемые в ФДТ

перестраиваемого в диапазоне излучения $\lambda=600\text{--}650$ нм. Основными недостатками, препятствующими активному использованию в медицинской сфере, являются громоздкость, сложность в управлении и эксплуатации, низкий уровень КПД, высокая стоимость и незначительный срок службы [39, 40, 42].

В Российской Федерации активно использовался импульсный лазер на парах меди, генерирующий излучение при $\lambda=510$ и 578 нм. Длительность импульса составляет 20—30 нс. Обладая высоким КПД, данный тип лазера имеет ряд недостатков: необходимость водяного охлаждения, длительный временной интервал разогрева до начала активной эксплуатации и сложная конструкция излучателя и источника питания [42].

Широкую известность приобрела медицинская фототерапевтическая установка, разработанная в ФГУП «Исток» (Фрязино) под названием «Яхрома-2». Однако несмотря на ее внедрение в рабочий процесс в ведущих онкологических клиниках, в 1998 г. был прекращен выпуск серии, что связано с чрезвычайной громоздкостью и значительными энергозатратами при эксплуатации [42].

Использование лазеров на парах золота, генерирующих излучение при $\lambda=628$ нм с выходной мощностью до 5 Вт, имеет право на существование при ФДТ с 5-АПК и производными гематопорфиринов. Основным ограничением яв-

ляется незначительная глубина проникновения света в биологические ткани — до 3 мм.

Настоящим прорывом является разработка полупроводниковых лазерных систем, отличающихся относительной дешевизной, надежностью работы и длительным сроком активной эксплуатации, составляющим несколько тысяч часов. Среди серийно выпускаемых в настоящее время диодных лазеров можно найти устройство с длиной волны излучения, соответствующей максимуму поглощения практически любого из существующих на сегодняшний день ФС, и достаточной мощностью для применения в клинике. Перечисленные выше обстоятельства знач-

чительно расширяют возможности применения ФДТ в онкологии [40].

Е. Ф. Странадко и соавт. подробно описали основные источники света для ФДТ и их физические характеристики [42]. По мнению авторов, именно полупроводниковые лазерные установки являются первостепенными для применения в ФДТ. Аппараты на основе полупроводниковых лазеров просты в эксплуатации, компактны, надежны, долговечны и не требуют специального обслуживания. Использование световодов с сечением 200—400 мкм позволяет применять приборы данной группы для всех вариантов фотооблучения (поверхностное, внутритканевое, внутрисполостное, с использованием эндоскопической техники). Преимуществом является широкий спектральный диапазон — от синего до инфракрасного (400—1200 нм).

Можно сказать, что использование современных достижений технического прогресса в области ФДТ наряду с более глубоким изучением основных механизмов реализации противоопухолевого эффекта ФДТ позволит решить вопросы лечения злокачественных новообразований.

Новые направления исследований в области ФДТ

В последние годы ученые разных стран прилагают усилия для развития направленной ФДТ, основанной на селективной доставке ФС в опухоле-

вую клетку в общем и к определенной ее органелле в частности. Основными вектором исследования является создание специальных мицелл, липопротеинов, фотоиммунотоксина и конъюгатов ФС с гормональными препаратами [43].

Академик НАН Беларуси В. С. Улащик отмечает, что «перспективными являются исследования в области направленной ФДТ, основанной на точной доставке сенсibilизатора к опухолевым или другим патологическим клеткам. Для этих целей прежде всего могут быть использованы моноклональные антитела, специфичные к рецепторам или антигенам на поверхности раковых клеток» [44]. Актуальным является применение конъюгатов ФС с иммунолипосомами и липосомами, комбинированное применение которых позволяет существенно повысить концентрацию фотосенсибилизирующих агентов в опухолевых клетках и создать оптимальные условия для реализации фотодинамического эффекта.

К современным подходам относится разработка каталитической («темновой») ФДТ, основанной на деструкции опухолевых клеток активными формами кислорода, образующимися при комбинированном применении ФС и ряда восстановителей (например, аскорбиновая кислота) без воздействия лазерного излучения [43].

В последние годы увеличилось количество зарубежных публикаций по применению в экспериментальных исследованиях ФДТ с конъюгатами ФС с наночастицами. В поле зрения исследователей попали полупроводниковые и углеродные наночастицы. Среди полупроводниковых наночастиц в качестве генераторов синглетного кислорода предполагается использовать наночастицы пористого кремния. Существенно более эффективно генерируют синглетный кислород наночастицы другого класса — углеводные наноструктуры (фуллерены). Определенную роль играет применение золотых и серебряных наночастиц с лазерным излучением ИК-диапазона в присутствии ФС с целью локального термического повреждения клеток [45—47].

Таким образом, история метода ФДТ насчитывает уже более 100 лет. За это время достигнуты выдающиеся успехи в лечении многих нозологических форм злокачественных новообразований, выполнено значительное количество клинических испытаний. Накопленные экспериментальные и клинические данные позволяют надеяться, что дальнейшая напряженная работа коллектива ученых, врачей, медицинских фи-

зиков и химиков позволит вывести ФДТ на новую ступень развития. Это будет возможно вследствие разработки новых фотосенсибилизирующих агентов и глубокого изучения основных механизмов реализации противоопухолевого эффекта метода.

Контактная информация:

Церковский Дмитрий Александрович — к. м. н., ст. науч. сотр. лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, а/г Лесной, Минский р-н; сл. тел. +375 17 265-35-31.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. Ю. П., А. Т. П., Ц. Д. А. Сбор и обработка материала: И. Ю. П., А. Т. П., Ц. Д. А. Статистическая обработка данных: Ц. Д. А. Написание текста: И. Ю. П., А. Т. П., Ц. Д. А. Редактирование: И. Ю. П., А. Т. П., Ц. Д. А.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

- Geynits A. V., Sorokovatyy A. E., Yagudaev D. M. *i dr. Photodynamic therapy. The history and mechanisms of its action. Lazern. med.* 2007; 11 (3): 42—6. (in Russian)
- El-Mofy A. M. *Vitiligo and Psoralens. Oxford: Pergamon Press; 1968: 147.*
- Goldman M. P., Douver Dzh. S., Alam M. *Photodynamic Therapy. Moscow: Rid Elsilver; 2010: 196.* (in Russian)
- Fahmy R. I., Abu-Shady H. Q. *The isolation and properties of ammoidin, ammidin and majudin, and their effect in the treatment of leukoderma. J. Pharm. Pharmacol.* 1948; 21: 499—503.
- Raab O. *Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. O. Zeitung Biol.* 1990; 39: 524—6.
- Von Tappeiner H., Jesionek A. *Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen. Munch. Med. Wochenschr.* 1903; 47: 2042—4.
- Hausmann W. *Die sensibilisierende Wirkung des Hematoporphyrins. Biochem. Zeitung.* 1911; 30: 276—316.
- Meier-Betz F. *Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Haematoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffes. Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1913; 112: 476—503.
- Policard A. *Études sur les aspects offerts par des tumeurs expérimentales examinées à la lumière de Wood. CR Soc. Biol.* 1924; 91: 1423—8.
- Figge F., Weiland G., Manganiello L. *Affinity of neoplastic embryonic and traumatized tissue for metalloporphyrins. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1948; 68: 640—1.
- Gray M. J., Lipson R., Maeck J. V., et al. *Use of hematoporphyrin derivative in detection and management of cervical cancer. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1967; 99: 766—71.
- Dougherty T. J. *Studies on the structure of porphyrins contained in Photofrin II. Photochem. Photobiol.* 1987; 46(5): 569.
- Kessel D., Thompson P., Musselman B., et al. *Chemistry of hematoporphyrin-derived photosensitizers. Photochem. Photobiol.* 1987; 46(5): 563.
- Balchum O. J., Doiro D. R., Huth G. C. *Photodynamic therapy of endobronchial lung cancers employing the photodynamic action of hematoporphyrin derivative. Lasers Surg. Med.* 1984; 4(1): 13—30.

15. Dougherty T. J., Grindey G. B., Fiel R., et al. Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. *J. Natl. Cancer Inst.* 1975; 55(1): 115—21.
16. Dougherty T. J., Kaufman J. E., Goldfarb A., et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res.* 1978; 38(8): 2628—35.
17. Dougherty T. J., Potter W. R., Weishaupt K. R. The Structure of the Active Component of Hematoporphyrin Derivative. In: *Porphyrin Localization and Treatment Tumors*; D. R. Doiron; C. J. Gomer, eds. New York; 1984: 301—4.
18. Chissov V. I., Skobelkin O. K., Mironov A. F. i dr. Photodynamic therapy and fluorescent diagnostics of cancer with drug Photohem. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova.* 1994; 12: 3. (in Russian)
19. Stranadko E. F., Skobelkin O. K., Vorozhtsov G. N. i dr. The five-year clinical experience with photodynamic therapy. *Ros. onkolog. zhurn.* 1998; 4: 13. (in Russian)
20. Stranadko E. Ph., Skobelkin O. K., Litwin G. D., Astrakhankina T. A. Photodynamic therapy. *Proc. SPIE.* 1995; 2325: 240—6.
21. Stranadko E. F. Historical overview of the development of photodynamic therapy. *Lazern. med.* 2002; 4: 4—8. (in Russian)
22. Kennedy J. C., Pottier R. H., Pross D. C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1990; 1(1—2): 143—8.
23. Kennedy J. C., Marcus S. L., Pottier R. H. Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results. *J. Clin. Laser Med. Surg.* 1996; 14(5): 289—304.
24. Betz C. S., Stepp H., Janda P., et al. A comparative study of normal inspection, autofluorescence and 5-ALA-induced PPIX fluorescence for oral cancer diagnosis. *Int. J. Cancer.* 2002; 97(2): 245—52.
25. Nseyo U. O., Shumaker B., Klein E. A., et al. Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *Bladder Photofrin Study Group. J. Urol.* 1998; 160(1): 39—44.
26. Taber S. W., Fingar V. H., Coots C. T., et al. Photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 (for the treatment of cutaneous disease): a Phase I clinical study. *Clin. Cancer Res.* 1998; 4(11): 2741—6.
27. Kessel D. J. Pharmacokinetics of N-aspartyl chlorin e6 in cancer patients. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1997; 39(1): 81—3.
28. Berg K., Bommer J. C., Moan J. Evaluation of sulfonated aluminum phthalocyanines for use in photochemotherapy. A study on the relative efficiencies of photoinactivation. *Photochem. Photobiol.* 1989; 49(5): 587—94.
29. Boyle R. W., Paquette B., van Lier J. E. Biological activities of phthalocyanines. Effect of hydrophobic phthalimidomethyl groups on the in vivo phototoxicity and mechanism of photodynamic action of sulphonated aluminium phthalocyanines. *Br. J. Cancer.* 1992; 65: 813—7.
30. Mironov A. F. Photodynamic therapy of cancer — a new effective method for the diagnosis and treatment. *Soros. obrazovat. zhurn.* 1996; 2(8): 32—40. (in Russian)
31. Brault D., Vever-Bizet C., Rougee M., et al. Photophysical properties of a chlorin, a potent sensitizer for photochemotherapy. *Photochem. Photobiol.* 1988; 47(1): 151—4.
32. Kostenich G. A., Zhuravkin I. N., Zhavrid E. A. Experimental grounds for using chlorin e6 in the photodynamic therapy of malignant tumors. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1994; 22(3): 211—7.
33. Sheleg S. V., Zhavrid E. A., Khodina T. V., et al. Photodynamic therapy with chlorin e(6) for skin metastases of melanoma. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2004; 20(1): 21—6.
34. Mang T. S., Allison R., Hewson G., et al. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer. *Cancer J. Sci. Am.* 1998; 4(4): 378—84.
35. Sessler J. L., Miller R. A. Texaphyrins: new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59(7): 733—9.
36. Unterweger H., Subatzus D., Tietze R., et al. Hypericin-bearing magnetic iron oxide nanoparticles for selective drug delivery in photodynamic therapy. *Int. J. Nanomedicine.* 2015; 10: 6985—96.
37. Shliakhtsin S. V., Trukhachova T. V., Isakau H. A. i dr. Pharmacokinetics and biodistribution of Photolon (Fotolon) in intact and tumor-bearing rats. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2009; 6(2): 97—104.
38. Istomin Y. P., Lapzevich T. P., Chalau V. N. i dr. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2010; 7(3): 144—51.
39. Abder-Kader M. H. *Photodynamic Therapy. From Theory to Application.* Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer; 2014: 317 pp.
40. Lapzevich T. P., Istomin Y. P., Chalov V. N. Photodynamic therapy for malignant tumor: basic principles, history of development, perspectives (review). *Onkolog. zhurn.* 2008; 2(1): 78—88. (in Russian)
41. Sanarova E. V., Lancova A. V., Dmitrieva M. V. i dr. Photodynamic is a way to improve selectivity and efficiency of the tumor treatment. *Rus. Biother. zhurn.* 2014; 13(3): 109—18. (in Russian)
42. Stranadko E. F., Armichev A. V., Gejnic A. V. Light sources for photodynamic therapy. *Lazernaja medicina.* 2011; 15(3): 63—9. (in Russian)
43. Zharkov V. V., Pristupa D. V., Mal'kevich V. T. Photodynamic therapy in oncology. *Photodynamic therapy for lung cancer. Onkolog. zhurn.* 2015; 9(1): 84—93. (in Russian)
44. Ulashchik V. S. Photodynamic therapy — a technology of the 21-st century. *Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija.* 2013; 1: 36—42. (in Russian)
45. Kim K. S., Kim J., Lee J. Y., et al. Stimuli-responsive magnetic nanoparticles for tumor-targeted bimodal imaging and photodynamic/hyperthermia combination therapy. *Nanoscale.* 2016; 8(22): 11625—34.
46. Miyoshi N., Kundu S. K., Tuziuti T., et al. Combination of sonodynamic and photodynamic therapy against cancer would be effective through using a regulated size of nanoparticles. *Nanosci. Nanoeng.* 2016; 4(1): 1—11.
47. Seidl C., Ungelenk J., Zittel E., et al. Tin tungstate nanoparticles: a photosensitizer for photodynamic tumor therapy. *ACS Nano.* 2016; 10(3): 3149—57.

О. О. ЯНОВИЧ, Л. П. ТИТОВ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗЕ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

*Исход заболевания, вызванного *H. pylori*, представляет собой результат сложного взаимодействия между бактерией, иммунным ответом хозяина и факторами окружающей среды. В обзоре освещены данные о взаимодействии *H. pylori* с врожденной иммунной системой человека, с акцентом на влияние полиморфизма генов иммунной системы на развитие заболевания.*

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, полиморфизм генов, врожденная иммунная система.

POLYMORPHISM OF INNATE IMMUNITY GENES IN CASE OF HELICOBACTERIOSIS

*The *H. pylori* infection outcome is determined by the complicated interaction between the bacteria virulence the host's immune response and the environmental factors. This review highlights recent data about the *H. pylori* interaction with the innate immune system by focusing on host's genetic factors are involved in the infection and thought to influence the disease phenotype.*

Key words: *Helicobacter pylori*, gene polymorphism, innate immune system.

HEALTHCARE. 2016; 11: 47—54.

POLYMORPHISM OF INNATE IMMUNITY GENES IN CASE OF HELICOBACTERIOSIS

O. O. Yanovich, L. P. Titov

Helicobacter pylori (HP) — грамотрицательный микроорганизм семейства *Helicobacteraceae*, колонизирующий эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка примерно у 25% населения развитых стран и у 70—90% населения развивающихся стран [1]. Существует предположение, что HP приобретает в детстве от родителей, преимущественно матерей. Однажды установившаяся в результате инфицирования, инвазии и колонизации форма инфекционного процесса характеризуется персистенцией микроорганизма на протяжении всей жизни, то есть имеет место длительная ко-эволюция микроба и организма хозяина. В результате складываются тесные молекулярно-клеточные взаимосвязи между генотипом (фенотипом) возбудителя инфекции и генотипом (фенотипом) организма хозяина, что и проявляется разным характером клинической картины заболевания. У большинства инфицированных хеликобактером лиц заболевание протекает в легкой форме, бессимптомно. Хронический же хеликобактериоз развивается у чувствительных к инфекции индивидуумов и клинически проявляется разными формами — от поверхностного гастрита до злокачественных новообразований в желудке [2].

Вместе с тем сравнительная характеристика геномов разных изолятов HP свидетельствует об их высокой изменчивости. Геном штамма 26695, выделенный от пациента с гастритом в Англии, был секвенирован первым в 1997 г.

Последующее секвенирование других изолятов (J99, США), полученных от пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки и раком желудка, показало, что 6—7% генов у них различаются. Кор-геном этих бактерий составляет 1110—1200 генов, а пан-геном — 1406—1700. Около 50% штаммоспецифичных генов расположены в гипервариабельной области генома, называемой зоной пластичности [3]. Примерно 25% изолятов HP характеризуются мутантным фенотипом. Добавочные гены, приобретаемые разными механизмами, составляют 25—27% генома. Они кодируют многие из еще неизвестных белков, белки внешней мембраны и белки, ответственные за метаболизм ДНК [4].

Внутривидовая эволюция хеликобактера характеризуется множеством генетических механизмов — делецией или частичной утратой *Ca*g островков патогенности, смещением рамок считывания, приобретением новых генов зоны пластичности, дупликацией генов *CluE*, укорачиванием тандема генов *ackA* и *pta* с образованием псевдогенов, горизонтальным переносом генов, инверсиями, вставками транспозонов, приобретением фрагментов чужеродной ДНК, рекомбинациями гомологичных фрагментов ДНК от других штаммов. Ко-эволюция геномов патогена и генома организма хозяина основана на изменчивости последовательностей нуклеотидов генов селективных областей геномов. На чрезвычайную изменчивость HP указывает

наличие у микроба около 1400 функциональных сайтов генов домашнего хозяйства длиной 3,5—4,5 кб и, соответственно, кодируемых ими пептидов, которые доступны для распознавания рецепторным аппаратом клеток и молекулами белков крови хозяина [5].

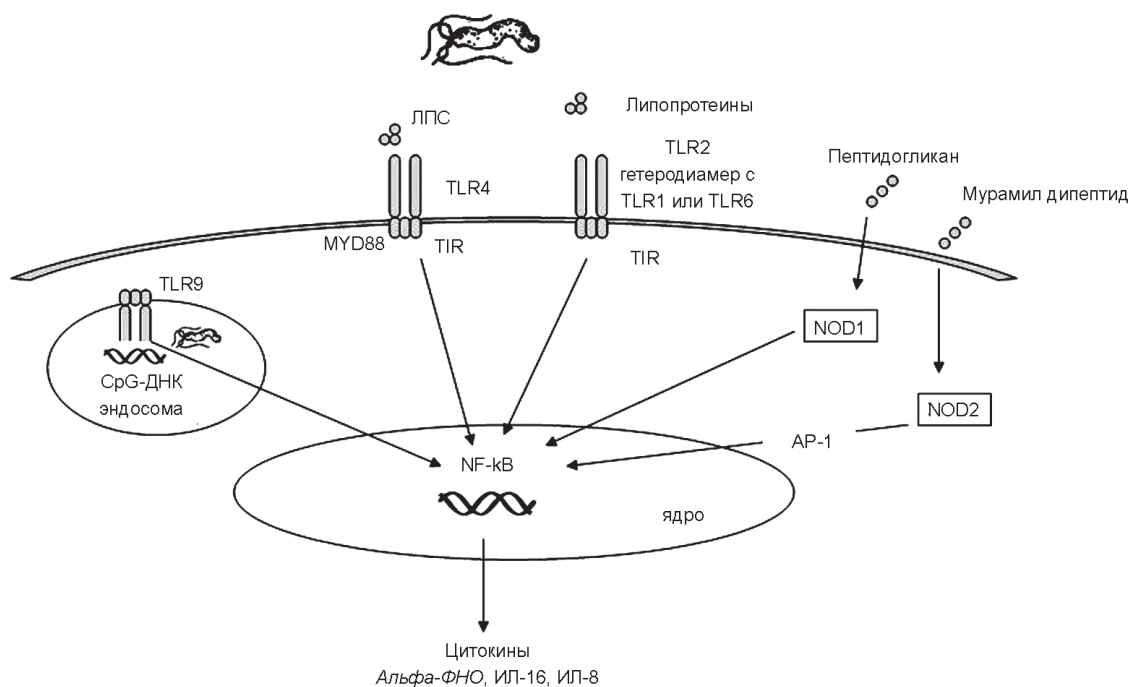
Колонизация желудочно-кишечного тракта хеликобактером не обязательно приводит к развитию патологического процесса. Ответ организма на *HP* зависит от иммуногенотипа и функционального состояния основных звеньев иммунной системы человека, а также состава желудочной слизи, количества рецепторов на поверхности желудка, способствующих адгезии и вирулентности, патологического варианта микроба — патовара [6].

В развитии инфекционного процесса при хеликобактериозе важную роль играют механизмы врожденного иммунитета, начальным компонентом которого является взаимодействие *H. pylori* с эпителиальными клетками желудка и клетками врожденной иммунной системы — моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, естественными киллерами и др. [7, 8].

Клеточные паттерн-распознающие рецепторы (ПРР). Молекулярные механизмы клеток врожденного иммунитета к бактериальным агентам реализуются посредством экспрессии на их мембране совокупности ПРР, взаимодействующих с высококонсервативными молекулярными

структурами бактерий (ПАМП), такими как молекулы липополисахаридов (ЛПС), пептидогликанов, липопротеинов, бактериальных белков, фрагментов ДНК и РНК. Количество рецепторов на мембране клеток при физиологических и патологических состояниях существенно варьирует — от 10^2 до 10^5 [7]. Распознавание молекулярных паттернов — антигенов, бактериальной РНК и ДНК *H. pylori* происходит при помощи различных ПРР, которые различаются по субклеточной локализации, способу регуляции и специфичности. Различают следующие группы ПРР: Toll-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы, маннозосвязанные рецепторы С-типа, RIG-рецепторы.

Toll-подобные рецепторы (TLR) — класс клеточных рецепторов (TLR1—TLR10), принадлежащих к 1-му типу интегральных мембранных белков, структура которых включает три домена (N-концевой внеклеточный, трансмембранный и C-концевой цитоплазматический). TLR экспрессируются на клетках, осуществляющих первую линию защиты — нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках слизистых оболочек. TLR различаются по своей специфичности, однако все эти рецепторы передают сигналы по одинаковому пути: инициируют передачу сигнала, связывая внутриклеточным участком рецептора адапторные белки (MyD88 и др.). Далее проис-



Паттерн-распознающие рецепторы в патогенезе хеликобактериоза

ходит активация целого ряда транскрипционных факторов (NF- κ B, AP-1, IRF-1), что вызывает индукцию генов воспалительных цитокинов, хемокинов и костимулирующих молекул [9]. Большинство работ посвящено роли TLR4 как рецептору ЛПС грамотрицательных бактерий во врожденном иммунном ответе. Установлено, что инфицирование клеточной линии эпителиальных клеток желудка HP приводит к увеличению экспрессии гена TLR4 на 25% [10]. После формирования комплекса с ЛПС-связывающим белком, ЛПС взаимодействует с CD14 и миелоид-дифференцирующим белком [11]. Вместе с TLR4 этот комплекс вызывает активацию транскрипционных факторов, главным образом NF- κ B и, соответственно, синтез цитокинов, таких как альфа-ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6 [12].

Характерный для хеликобактериоза слабый иммунный ответ является следствием низкой иммуногенности продуктов жизнедеятельности и мембранных антигенов HP. Доказано, что *H. pylori* экспрессирует тетраацетилированный ЛПС, который примерно в 1000 раз менее эффективен по способности индуцировать продукцию цитокинов макрофагами, чем гексаацетилированная форма ЛПС других грамотрицательных бактерий [13].

Последние данные указывают, что TLR2 также является важным медиатором врожденного иммунного ответа при инфицировании HP [14, 15]. TLR2 распознает разнообразные ПАМП, такие как бактериальные липопротеины, липотейхоевые кислоты и пептидогликан и часто образует комплекс в виде гетеродимера с TLR1 или TLR6 [16]. TLR2 совместно с TLR4 способен распознавать антиген белка теплового шока 60 HP, что приводит к активации NF- κ B и продукции ИЛ-8 эпителиальными клетками желудка [17].

TLR9 также играет важную роль в распознавании *H. pylori*. Он локализуется внутриклеточно и вовлечен в распознавание неметилированных CpG-мотивов бактериальной ДНК. R. Rad и соавт. определили, что TLR9 является важным ПРР при распознавании ДНК HP в дендритных клетках [15]. Экспериментально показано, что при инфицировании HP эпителиальными клетками желудка увеличивается экспрессия TLR2, TLR4, TLR5 и TLR9 [18].

Таким образом, экспрессия различных типов TLR на поверхности мембраны эпителиальных клеток желудка играет важную роль в развитии иммунного ответа [18, 19]. Их дисрегуляция из-за возникновения и/или наличия точечных му-

таций может приводить к изменению связывания лигандов и изменению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами и тем самым способствовать риску развития хронических воспалительных заболеваний.

N. C. Arbour и соавт. описали функциональный полиморфизм в позиции +896 экзона 4 гена *TLR4*, который приводит к замене остатка аспарагиновой кислоты глицином (Asp299Gly) и изменению внеклеточного домена *TLR4*, что может вызвать снижение чувствительности к HP путем уменьшения аффинности связывания бактериальных лигандов [20]. G. L. Hold и соавт. установили ассоциацию замены в позиции 896 гена *TLR4* с более тяжелым воспалительным процессом в слизистой оболочке желудка, гипохлоргидрией и атрофией, что сопровождается формированием предракового состояния [21]. В дальнейших исследованиях выявлено, что замены в позициях 299 и 399 гена *TLR4* также ассоциированы с повышенным риском злокачественного новообразования в желудке [22].

Недавно выявлено, что полиморфизм rs11536889 гена *TLR4*, расположенный в не-транслируемом регионе, оказывает влияние на трансляцию *TLR4*, возможно, путем связывания hsa-miR-1236 и hsa-miR-642a микроРНК [23]. Показано, что наличие замены приводит к увеличению экспрессии молекул TLR4 на поверхности моноцитов и увеличению секреции ИЛ-8 в ответ на ЛПС.

Исследована биологическая роль полиморфизма гена *TLR2* в реакции иммунной системы на *H. pylori*. Выполнено два исследования по изучению –196 до –174del полиморфизма *TLR2*, который, как сообщалось, ассоциируется со снижением транскрипционной активности промоторов *TLR2* [24]. Установлено, что делеции в гене *TLR2* не ассоциированы с риском развития язвы двенадцатиперстной кишки, однако достоверно чаще ассоциируются с развитием у пациентов рака желудка [25].

O. A. Trejo-de la и соавт. показали связь полиморфизма 2848G>A гена *TLR9* с риском развития язвы двенадцатиперстной кишки. Установлено, что при наличии данного полиморфизма отмечается сниженное содержание уровней цитокинов ИЛ-1 β и альфа-ФНО [26].

NOD-подобные рецепторы. Гетерогенное семейство эндогенных NOD-подобных рецепторов — еще одна группа ПРР (NOD — нуклеотидсвязывающий олигомеризирующий до-

мен). Они экспрессируются в цитоплазме клеток и имеют сходную доменную структуру. Семейство включает около 23 типов рецепторов, из них наиболее изучены NOD-1 и NOD-2, экспрессируемые дендритными клетками, макрофагами, эпителиальными клетками слизистых оболочек. Эти рецепторы имеют сходную доменную структуру: С-концевой лигандсвязывающий домен, участвующий в распознавании рецептором собственных лигандов, центральный нуклеотидсвязывающий домен, функцией которого является олигомеризация рецепторов одного типа и переменный N-концевой эффекторный домен, осуществляющий передачу активационного сигнала. Лигандами рецепторов NOD являются молекулы вирусной и бактериальной природы: флагеллин, бактериальная РНК, богатая CpG бактериальная ДНК и др. [27]. Рецептор NOD-1 распознает пептидогликаны *HP* и активирует воспалительный каскад через MAPK-киназы, приводя к освобождению фактора транскрипции NF-κB и синтезу ИЛ-8. Параллельно происходит стимуляция выработки антимикробного белка β-дефенсин-2 клетками эпителия. Этот процесс зависит от наличия Саg-РАI. Показано, что наличие точечной замены G796A (E266K) в гене *NOD-1* коррелирует со степенью *HP*-ассоциированного воспаления [28].

Белок NOD-2 присутствует как в цитозоле, так и в виде внеклеточного рецептора. Он избыточно экспрессируется в слизистой оболочке желудка у пациентов, инфицированных *H. pylori*, и участвует в связывании бактериального мурамилдипептида — продукта распада пептидогликана бактериальной стенки [29]. NOD-2 активирует провоспалительный фактор транскрипции NF-κB, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [30]. А. Hnatyszyn и соавт. обнаружили замену 802C в гене *NOD2*, коррелирующую с интенсивностью (тяжестью) воспалительного процесса в желудке. Анализ полиморфизма 802C>T гена *NOD2/CARD15* показал, что увеличение частоты встречаемости аллеля T и генотипов СТ и ТТ у пациентов с хроническим гастритом связаны с выраженностью (усилением) изменений в слизистой оболочке желудка [31]. О. Comrani и соавт. определили 2 типа точечных мутаций rs7202124 и rs2111235 в гене *NOD2*, связанных с риском развития рака желудка [32].

Маннозосвязывающий лектин (MBL).

MBL — это лектин, связывающийся с маннозой, является важным фактором врожденного иммунитета, принадлежит к мембранносвязанным лектиновым рецепторам С-типа. Собственно MBL распознает остатки маннозы, включенные в углеводную оболочку на поверхности многих патогенов бактериального, грибкового и вирусного происхождения, а также некоторых простейших. Связывание MBL с этими остатками маннозы приводит к активации лектинового пути активации системы комплемента [33]. Содержание и активность MBL в сыворотке крови зависят от точечных мутаций в кодонах 52, 54 и 57 экзона 1, что дает аллели D, В, С (дикий тип — аллель А). Наличие данных мутаций характеризуется сниженной гемолитической активностью комплемента и опсонизацией [34]. А. Vaccarelli и соавт. сообщили, что кодон 52 D варианта гена *MBL2* связан с риском развития рака желудка [35]. По данным японских исследователей, кодон 54 В ассоциирован с риском развития тяжелой атрофии слизистой оболочки желудка [36].

Рецептор CD14. Важную роль в реализации механизмов врожденного иммунитета играет рецептор CD14, экспрессирующийся на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов. Ген *CD14* расположен на хромосоме 5q31.1 и кодирует белок, функция которого заключается в связывании липополисахаридов и формировании рецепторного комплекса вместе с TLR-4. При этом происходит активация макрофагов/моноцитов с высвобождением цитокинов, приводящая к формированию хронического воспаления [37]. Наиболее распространенный полиморфизм гена *CD14* заключается в единичной замене нуклеотидов С→Т в позиции –260 [38]. Проведенные исследования показали, что наличие замены –260С/Т может быть фактором риска развития рака желудка у пациентов с хеликобактериозом. Отмечено, что у носителей аллеля Т достоверно выше уровень растворимого CD14 по сравнению с популяцией людей с аллелем С [39, 40].

Главный комплекс гистосовместимости.

Главный комплекс гистосовместимости — это группа генов и кодируемых ими антигенов клеточной поверхности, которые играют важнейшую роль в развитии иммунного ответа. Гены *HLA* расположены на коротком плече хромосомы 6. Некоторые работы указывают, что полиморфизм *HLA* влияет на восприимчивость или устойчивость к хеликобактерной инфекции и

дальнейшему развитию заболевания. Согласно проведенному мета-анализу в азиатской популяции наличие аллелей DQB1*0401, DQA1*0103 и DQA1*0301 усиливает восприимчивость организма к развитию хеликобактериоза, а аллель DQB1*0303 повышает устойчивость к возникновению *HP*-инфекции. С другой стороны, для европейской популяции такие взаимосвязи не установлены [41]. Вместе с тем в работе J. E. Lee и соавт. показано, что аллель DQB1*0301 встречается достоверно чаще у пациентов с желудочной аденокарциномой [42].

Таким образом, очевидно, что генетическая изменчивость в генах сигнальных путей играет важную роль в патогенезе хеликобактериоза. Исследования полиморфизма генов PRR среди различных групп населения могут предложить новые идеи целенаправленного лечения у генетически предрасположенных лиц, и, таким образом, улучшить профилактику осложненной хеликобактерной инфекции.

Роль полиморфизма генов цитокинов в патогенезе хеликобактериоза

Хроническая инфекция, вызванная *H. pylori*, характеризуется формированием инфильтрата из полиморфно-ядерных и мононуклеарных клеток и продукцией провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, альфа-ФНО и ИЛ-8, являются активаторами воспаления при хронической *HP*-инфекции [43], и играют центральную роль в воспалительных процессах в слизистой оболочке желудка.

Ген альфа-ФНО. Ген *альфа-ФНО* является полиморфным геном, расположенным в центре главного комплекса гистосовместимости, и ключевым медиатором в ответе организма на грамотрицательные бактерии [44]. *Альфа-ФНО* обладает различными биологическими функциями: стимуляция экспрессии адгезивных молекул, активация лейкоцитов и Т-лимфоцитов, стимуляция продукции цитокинов макрофагами и индукция апоптоза. *Альфа-ФНО* влияет на повреждение эпителиального слоя желудка, его высокая концентрация ассоциируется с более тяжелым течением патологических процессов [45]. Так как уровень *альфа-ФНО* регулируется на транскрипционном уровне, то множество работ посвящено полиморфизму его промоторной области. Наиболее известной является транзигция G/A в положении –308, обеспечивающая увеличение концентрации *альфа-ФНО* [46]. Выяв-

лена достоверная связь между наличием *сagA* субтипа *HP* и полиморфизмом в положении –308A. Эти результаты подтверждают, что *альфа-ФНО* –308 играет важную роль в генетической предрасположенности к хеликобактериозу [47]. E. Kunstmann и соавт. показали, что генетические изменения в позиции –308 *альфа-ФНО* достоверно чаще наблюдаются у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки [48]. Хотя молекулярный механизм влияния генетического полиморфизма на экспрессию генов не совсем ясен, некоторые авторы предполагают, что полиморфизм –308 влияет на связывание транскрипционного фактора. Установлено, что эффективность связывания активаторного белка 2 (AP-2) к региону, содержащему –308, нарушена при наличии данной транзигции [49].

В работе японских исследователей показано, что наличие сочетанного полиморфизма в трех локусах *альфа-ФНО* –857/–863/–1031 вызывает увеличение секреции *альфа-ФНО* мононуклеарными клетками в 1,8 раза. Отмечена ассоциация с развитием язвы двенадцатиперстной кишки и генотипа –857 TT [50]. C. C. Luet и соавт. показали, что у пациентов с хеликобактериозом, несущих аллели –1031C или –863A гена *альфа-ФНО*, наблюдается тяжелая нейтрофильная инфильтрация желудка. При мультивариантной логистической регрессии установлено, что аллели –1031C и –863A являются независимыми факторами риска развития язвы двенадцатиперстной кишки [51].

ИЛ-1. ИЛ-1 — это цитокин с фиброгенетическими и провоспалительными свойствами. Наиболее важные члены семейства ИЛ-1 — *ИЛ-1 α* и *ИЛ-1 β* . Вместе с *альфа-ФНО* *ИЛ-1 β* играет важную роль в развитии воспалительного ответа при воздействии *HP*. Он также является мощным ингибитором секреции желудочной кислоты — в 100 раз более сильный, чем ингибиторы протонной помпы. Увеличение продукции *ИЛ-1 β* в слизистой оболочке желудка может приводить к подавлению секреции кислоты и, следовательно, к распространению воспаления. Гены, кодирующие *ИЛ-1 β* , локализованы на хромосоме 2q13-21. Ген *ИЛ-1 β* содержит 22 экзона, 20 из них альтернативные (то есть имеют структурные варианты), и 9 интронов, из которых альтернативных 8. Наиболее изучены биаллельные полиморфизмы *ИЛ-1 β* в позициях –511, –31 и +3953, которые представляют замены единственного нуклеотида. Анализ транскрипционной

активности показал, что в позиции –511 цитозин заменяется на тимин (С→Т), а в позиции –31 тимин заменяется на цитозин (Т→С) [52].

Установлено, что полиморфизм гена *ИЛ-1β* –511Т/Т связан с увеличением риска развития гипохлоргидрии и атрофии, что в свою очередь в 2–3 раза увеличивает возможность возникновения опухолевого процесса [53].

Т. Furuta и соавт. продемонстрировали, что полиморфизм –511 гена *ИЛ-1β* влияет на результаты антихеликобактерной терапии: при наличии Т-аллеля процент эрадикации выше [54]. Они также установили, что носительство генотипа *ИЛ-1β* Т/Т связано с повышением рН в желудке и усилением клеточной инфильтрации [55]. Е. Garza-Gonzalez и соавт. полагают, что полиморфизм генов *ИЛ-1β* в дополнение к бактериальному фактору и влиянию внешней среды играет ключевую роль в развитии язвенной болезни. Так, в исследовании «случай—контроль», проведенном в Испании, включавшем 131 больного с язвой двенадцатиперстной кишки и 105 здоровых лиц, выявлена ассоциация между наличием полиморфных вариантов генов *ИЛ-1β* –511/–31 (OR=3,22) и риском развития язвы двенадцатиперстной кишки [56]. При проведении количественного анализа уровня *ИЛ-1β* в слизистой оболочке желудка обнаружено, что пациенты с хеликобактериозом — носители генотипа –31 С/С имеют достоверно низкий уровень *ИЛ-1β*, чем носители генотипов С/Т и Т/Т. Также промоторная активность гена при наличии аллеля –31Т в 10 раз выше при сравнении с аллелем –31С [57].

ИЛ-8. *ИЛ-8*, продуцируемый эпителиальными клетками и макрофагами, является очень сильным хемоаттрактантом нейтрофилов. При этом происходит выделение цитозольного белка NAP (нейтрофилактивирующий белок), вызывающего лизис бактерий и прямо взаимодействующего с нейтрофилами и макрофагами, активируя их воспалительные функции [58, 59]. Известно три распространенных полиморфизма гена *ИЛ-8* –251А/Т, –396Т/Г и –781 С/Т. Установлено, что точечная замена в позиции –251 ассоциирована с увеличением уровня *ИЛ-8* [60]. Также показано,

что полиморфизм –251 Т/А *ИЛ-8* ассоциирован с увеличением риска развития атрофического гастрита и рака желудка. Наличие генотипа –251 А/А в 2 раза увеличивает риск развития атрофического гастрита. Сходная тенденция выявлена при наличии аллеля –251 А, при этом установлена ассоциация с увеличением продукции цитокина *ИЛ-8* при стимулировании ЛПС клеток крови [61].

Таким образом, полиморфизм генов цитокинов может влиять на уровень секретируемых цитокинов, что объясняет индивидуальные различия в цитокиновом ответе при хеликобактериозе (таблица).

Индивидуальные генетические различия между людьми могут выражаться в изменении транскрипции регуляторных генов, усилении или уменьшении транскрипции противовоспалительных цитокинов. Так как транскрипция генов часто зависит от наличия полиморфизмов на уровне промотора, то он может потенциально быть использован в качестве определяющего фактора риска заболевания в конкретных этнических группах.

Взаимодействие между факторами вирулентности бактерии и генетического фона хозяина имеет решающее значение в определении судьбы воспаления, инициированного инфекцией *H. pylori*. Аллельные варианты генов и факторов, регулирующих их экспрессию, могут создавать фенотипическую разницу между инфицированными больными.

В настоящее время не представляется возможным приписать повышенный риск неблагоприятного развития хеликобактериоза определенному полиморфизму. Это взаимодействие между различными полиморфизмами про- и противовоспалительных цитокинов, иммунного статуса хозяина, а также факторов вирулентности *H. pylori*.

Таким образом, для характеристики связи бактерия—хозяин желательна параллельное типирование *Helicobacter*-специфических генов вирулентности и установление полиморфизма цитокинов в образце биопсии, взятой у пациента. Как минимум, врачи должны быть осведомлены о

Влияние полиморфизма генов цитокинов на цитокиновый ответ при хеликобактериозе

Сайт полиморфизма	Ассоциация с хеликобактериозом
Альфа-ФНО –308А	Увеличение экспрессии <i>альфа-ФНО</i> , риск развития язвы двенадцатиперстной кишки
<i>ИЛ-1β</i> –511Т, <i>ИЛ-1β</i> –31С	Гипохлоргидрия, риск развития атрофического гастрита и рака желудка
<i>ИЛ-8</i> –251 А/Т	Увеличение экспрессии <i>ИЛ-8</i> , риск развития атрофического гастрита и рака желудка

бактериальном генотипе и генотипе хозяина, это позволит им прогнозировать риск неблагоприятного развития желудочно-кишечного заболевания у пациентов, инфицированных *HP*.

Также необходимы дополнительные исследования для определения механизмов взаимосвязи факторов вирулентности *H. pylori* и генетических факторов человека и их влияние на развитие хеликобактериоза. Генетические маркеры инфекции и ущерба, вызванного ею, являются необходимыми инструментами для разработки стратегий, направленных на ограничение степени воспаления и восстановление гомеостаза среды желудка.

Контактная информация:

Янович Ольга Олеговна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной микробиологии. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23;
сл. тел. +375 17 267-95-33.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. О. Я., Л. П. Т.
Сбор информации и обработка материала: О. О. Я., Л. П. Т.
Написание текста: О. О. Я.
Редактирование текста: О. О. Я., Л. П. Т.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

- Mentis A., Lehours P., Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015; 20: 1—7.
- Konorev M. R., Litvyakov A. M., Titov L. P. Up to date information of *Helicobacter pylori*. *Med. Novosti*. 1998; 7: 15—20. (in Russian)
- Alm R. A., Ling L. S., Moir T. D., et al. Genomic sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1999; 397: 176—80.
- Dong Q.-J., Wang Q., Xin Y.-N. et al. Comparative genomics of *HP*. *World Gastroenterology*. 2009; 15(32): 3984—91.
- Devi S. M., Ahmed I., Francalacci P., et al. Ancestral European roots of *H. pylori* in India. *BMC Genomics*. 2007; 8: 184.
- Salama N. R., Hartung M. L., Muller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11(6): 385—99.
- Cunliffe R. N., Mahida Y. R. Antimicrobial peptides in innate intestinal host defence. *Gut*. 2000; 47: 16—7.
- Lee S. K., Josenhans C. *Helicobacter pylori* and the innate immune system. *Int. J. Med. Microbiol.* 2005; 295: 325—34.
- Simbirtsev A. S. Toll-proteins: specific receptors of innate immunity. *Immunologiya*, 2005; 6: 368—76. (in Russian)
- Ishihara S., Rumi M. A., Kadowaki Y., et al. Essential role of MD-2 in TLR4-dependent signaling during *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *J. Immunol.* 2004; 173: 1406—16.
- Thomas C. J., Kapoor M., Sharma S., et al. Evidence of a trimolecular complex involving LPS, LPS binding protein and soluble CD14 as an effector of LPS response. *FEBS Lett.* 2002; 531: 184—8.
- Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 335—76.
- Ferrero R. L. Innate immune recognition of the extracellular mucosal pathogen, *Helicobacter pylori*. *Moll. Immunol.* 2005; 42(8): 879—85.
- Mandell L., Moran A. P., Cocchiarella A., et al. Intact gram-negative *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis*, and *Helicobacter hepaticus* bacteria activate innate immunity via toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4. *Infect. Immun.* 2004; 72: 6446—54.
- Rad R., Ballhorn W., Volland P., et al. Extracellular and intracellular pattern recognition receptors cooperate in the recognition of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2009; 136: 2247—57.
- Smith M. F., Mitchell A., Li G., et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NFkappa B activation and chemokine expression by epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 32552—60.
- Takenaka R., Yokota K., Ayada K., et al. *Helicobacter pylori* heat-shock protein 60 induces inflammatory responses through the Toll-like receptor-triggered pathway in cultured human gastric epithelial cells. *Microbiology*. 2004; 150: 3913—22.
- Lagunes-Servin H., Torres J., Maldonado-Bernal C., et al. Toll-like receptors and cytokines are upregulated during *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 2013; 18(6): 423—32.
- Pimentel-Nunes P., Afonso L., Lopes P., et al. Increased expression of toll-like receptors (TLR) 2, 4 and 5 in gastric dysplasia. *Pathol. Oncol. Res.* 2011; 17(3): 677—83.
- Arbour N. C., Lorenz E., Schutte B. C., et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat. Genet.* 2000; 25: 187—91.
- Hold G. L., Rabkin C. S., Chow W. H., et al. A functional polymorphism of Toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology*. 2007; 132: 905—12.
- Santini D., Angeletti S., Ruzzo A., et al. Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms in gastric cancer of intestinal and diffuse histotypes. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154: 360—4.
- Sato K., Yoshimura A., Kaneko T., et al. A single nucleotide polymorphism in 3'-untranslated region contributes to the regulation of Toll-like receptor 4 translation. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 25163—72.
- Noguchi E., Nishimura F., Fukai H., et al. An association study of asthma and total serum immunoglobulin E levels for Toll-like receptor polymorphisms in a Japanese population. *Clin. Exp. Allergy*. 2004; 34: 177—83.
- Tahara T., Arisawa T., Wang F., et al. Toll-like receptor 2 (TLR)-196 to 174del polymorphism in gastro-duodenal diseases in Japanese population. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 919—24.
- Trejo-de la O. A., Torres J., Sanchez-Zauco N., et al. Polymorphisms in TLR9 but not in TLR5 increase the risk for duodenal ulcer and alter cytokine expression in the gastric mucosa. *Innate Immun.* 2015; 21(7): 706—13.
- Tukhvatulin A. I., Shcherbinin D. N., Logunov D. Yu., et al. The role of pattern recognition receptors in the anti-infective immunity. *Vest. Ros. Akad. Med. Nauk.* 2010; 10: 43—53. (in Russian)

28. Kim E. J., Lee J. R., Chung W. C., et al. Association between genetic polymorphisms of NOD 1 and *Helicobacter pylori*-induced gastric mucosal inflammation in healthy Korean population. *Helicobacter*. 2013; 18(2): 143—50.
29. Rosenstiel P., Hellmig S., Hampe J., et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Cell. Microbiol.* 2006; 8: 1188—98.
30. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int. Rev. Immunol.* 2011; 30: 16—34.
31. Hnatyszyn A., Szalata M., Stanczyk J., et al. Association of c.802C>T polymorphism of NOD2/ CARD15 gene with the chronic gastritis and predisposition to cancer in *H. pylori* infected patients. *Exp. Mol. Pathol.* 2010; 88: 388—93.
32. Companioni O., Bonet C., Munoz X., et al. Polymorphisms of *Helicobacter pylori* signaling pathway genes and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer-Eurgast cohort. *Int. J. Cancer.* 2014; 134: 92—101.
33. Titov L. P. Complement system: structure and immunobiological role. *Izv. NAN Belarusi. Ser. med. nauk.* 2006; 3: 95—100. (in Russian)
34. Presanis J. S., Kojima M., Sim R.B. Biochemistry and genetics of mannan-binding lectin (MBL). *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31: 748—52.
35. Baccarelli A., Hou L., Chen J., et al. Mannose-binding lectin-2 genetic variation and stomach cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2006; 119: 1970—5.
36. Tahara T., Shibata T., Wang F. Y., et al. Mannan-binding lectin B allele is associated with a risk of developing more severe gastric mucosal atrophy in *Helicobacter pylori*-infected Japanese patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21 (7): 781—6.
37. Simbirtsev A. S., Gromova A. Yu. Functional polymorphism of regulatory molecules inflammation genes. *Tsitokiny i vospalenie.* 2005; 4(1): 3—10. (in Russian)
38. Baldini M., Lohman I. C., Halonen M., et al. A polymorphism in the 59 flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin. *E. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 20: 976—83.
39. Karhukorpi J., Yan Y., Niemela S., et al. Effect of CD14 promoter polymorphism and *H. pylori* infection and its clinical outcomes on circulating CD14. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 128: 326—32.
40. Wang J., Guo X., Yu S., et al. Association between CD14 gene polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(6): e100122.
41. Wang J., Zhang Q., Liu Y., et al. Association between HLA-gene polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in Asian and European population: A meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2015; 82: 15—26.
42. Lee J. E., Lowy A. M., Thompson W. A., et al. Association of gastric adenocarcinoma with the HLA class II gene DQB10301. *Gastroenterology.* 1996; 111: 426—32.
43. Miftahussurur M., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 9(12): 1535—47.
44. Kroeger K. M., Carville K. S., Abraham L. J. The –308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Molec. Immun.* 1997; 34(5): 391—9.
45. Shibata J., Goto H., Arisawa T., et al. Regulation of tumour necrosis factor (TNF) induced apoptosis by soluble TNF receptors in *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1999; 45(1): 24—31.
46. D'Alfonso S., Richiardi P.M. A polymorphic variation in a putative regulation box of the TNF- α promoter region. *Immunogenetics.* 1994; 39: 150—5.
47. Yea S. S., Yang Y. I., Jang W. H., et al. Association between TNF- α promoter polymorphism and *Helicobacter pylori* cagA subtype infection. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54: 703—6.
48. Kunstmann E., Epplen C., Elitok E., et al. *Helicobacter pylori* infection and polymorphisms in the tumor necrosis factor region. *Electrophoresis.* 1999; 20: 1756—61.
49. Takashiba S., Shapira L., Amar S., et al. Cloning and characterization of human TNF- α promoter region. *Gene.* 1993; 131: 307—8.
50. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N., et al. Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta on development of peptic ulcer and gastric cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22(1): 51—9.
51. Lu C. C., Sheu B. S., Chen T. W., et al. Host TNF-alpha-1031 and -863 promoter single nucleotide polymorphisms determine the risk of benign ulceration after *H. pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(6): 1274—82.
52. Oluwasola A. O. Genetic determinants and clinic-pathological outcomes of *Helicobacter pylori* infection. *Ann. Ib Postgrad. Med.* 2014; 12(1): 22—30.
53. El-Omar E. M., Carrington M., Chow W. H., et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000; 404: 398—402.
54. Furuta T., Shirai N., Sugimoto M. Controversy in polymorphisms of interleukin-1 β in gastric cancer risks. *J. Gastroenterol.* 2004; 39: 501—3.
55. Furuta T., El-Omar E. M., Xiao F., et al. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology.* 2002; 123(1): 92—105.
56. Garza-Gonzalez E., Bosques-Padilla F. J., El-Omar E., et al. Role of polymorphic IL-1 β , IL-1RN, and TNF- α genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int. J. Cancer.* 2005; 114: 237—41.
57. Chakravorty M., Ghosh A., Choudhury A., et al. Interaction between IL1 β gene promoter polymorphisms in determining susceptibility to *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer. *Hum. Mut.* 2006; 27(5): 411—9.
58. Sugimoto M., Furuta T., Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24(11): 1725—32.
59. Montecucco C., de Bernard M. Molecular and cellular mechanisms of action of the vacuolating cytotoxin (VacA) and neutrophil-activating protein (HP-NAP) virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Microbes Infect.* 2003; 5: 715—21.
60. Hull J., Thomson A., Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax.* 2000; 55(12): 1023—7.
61. Li Z. W., Wu Y., Sun Y., et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms increase the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(14): 1788—94.



В. С. КОРОВКИН

125 ЛЕТ ТУБЕРКУЛИНУ: СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Представлена история получения и применения туберкулина, дана характеристика туберкулинам, применяемым в настоящее время в общей медицинской сети и в противотуберкулезных учреждениях, описаны методы определения чувствительности к туберкулину, а также использование туберкулиновых реакций в дифференциальной диагностике туберкулеза и схожих с ним заболеваний.

Ключевые слова: туберкулин, история, диагностика туберкулеза.

125 YEARS OF TUBERCULIN: PAGES OF HISTORY

The article presents the history of the tuberculin discovery and use, the characteristics of tuberculins nowadays applied in the general medical network and tuberculosis facilities. In addition, the methods for determining the sensitivity to tuberculin as well as the tuberculin reactions use in the tuberculosis and similar diseases differential diagnosis are described.

Key words: tuberculin, history, tuberculosis diagnosis.

HEALTHCARE. 2016; 11: 55—61.

125 YEARS OF TUBERCULIN: PAGES OF HISTORY

V. S. Korovkin

Аллергическая перестройка организма, определяемая туберкулиновыми пробами, вызывается кислотоупорными микобактериями, среди которых встречаются патогенные и непатогенные группы. Те и другие могут вызвать аллергические реакции, чаще всего слабые, но развитие специфической туберкулезной гранулемы связано с внедрением в макроорганизм только патогенных микобактерий.

Туберкулинодиагностика служит главным образом для определения уровня специфической аллергии, выявления впервые инфицированных людей.

В последнее десятилетие чувствительность к туберкулину заметно снизилась, а туберкулез изменил свое течение. Первичная инфекция реже поражает в выраженной форме лимфатические узлы и чаще локализуется в легких в виде «инициальных» очагов, инфильтратов и плевритов [1]. Тем не менее в некоторых случаях первичного заражения, когда барьерная функция лимфатического аппарата ослабевает, казеозные очаги развиваются в лимфатических узлах и длительно сенсibiliзируют организм. Если в этой фазе заболевание не выявить, возможны переход туберкулеза на легочную ткань и его генерализация. Выявление лиц с гиперергическими реакциями в новых эпидемиологических условиях помогает обнаружить

тех больных со скрытыми формами первичного туберкулеза, у которых не удастся диагностировать его рентгенологическими методами. Однако нужно учитывать и тот факт, что широкое внедрение внутрикожной вакцинации снижает роль общего «туберкулинового показателя» и повышает эпидемиологическое значение сильных туберкулиновых реакций, которые отражают инфекционную аллергию.

Р. Кох, открыв в 1882 г. возбудителя туберкулеза, продолжал дальнейшее исследование его свойств, изучал причины ядовитого воздействия на организм животного убитой культуры бактерий туберкулеза. В 1890 г. он изготовил фильтрат из этой культуры и по предложению своего ученика Vujwid назвал его туберкулином; через год была опубликована его статья «Weitere Mitteilung uber das Tuberkulin» о первых результатах использования этого вещества. Культуральный фильтрат, изготовленный Р. Кохом и названный в последующем «старым туберкулином Коха» (Alt-tuberkulin Koch), является водно-глицериновым экстрактом из культур туберкулезных бацилл. Для приготовления препарата микобактерии туберкулеза выращивают на 4% глицериновом бульоне в течение 6—8 нед. После этого культуру выпаривают при температуре 90°C до 1/10 объема и пропускают через фарфоровый фильтр для освобождения от бактери-

альных тел. Альт-туберкулин, полученный при этом, содержит как продукты бактериального метаболизма, так и протеиновые дериваты мяса и пептона, входящие в состав бульона. Белковая среда, на которой культивируются микобактерии туберкулеза, «загрязняет» препарат. Р. Кох пытался получить активное вещество туберкулина в чистом виде, осаждая препарат абсолютным алкоголем. Однако пептон питательной среды из туберкулина при этом не устранялся.

Р. Кох полагал, что яд, выделившийся из убитой бациллы, при парентеральном его введении в организм больного отторгает некротические ткани и содействует оздоровлению пораженного органа.

Быстрый успех, которого ученый достиг в лечении нескольких больных волчанкой и легкими формами костного и железистого туберкулеза, побудил его сообщить о том, что им найдено эффективное средство лечения чахотки. В этом сообщении не было сказано ни о предполагаемом химическом составе найденного средства, ни о способе его изготовления. Пресса оповестила общественность о новом лечебном препарате. Множество больных туберкулезом стало съезжаться в Берлин, и Р. Кох не отказывал им в лечении своим новым средством. Однако вскоре наступило разочарование. В специальной литературе появился ряд острых критических статей, осуждающих ученого за попытку внедрения «тайного и опасного» для людей лечебного средства.

Ошибка Р. Коха заключалась в том, что он не придавал значения фактору индивидуальной чувствительности организма к туберкулину и не разработал хотя бы предварительные показания к лечению этим препаратом. Поэтому у больных с небольшими волчаночными поражениями кожи туберкулин способствовал улучшению процесса, а у больных с легочным туберкулезом вызывал резкое обострение — переход заболевания в казеозную пневмонию с множественным распадом и в некоторых случаях приводил к быстрой смерти. Л. Бернар предложил запретить применение туберкулина. Г. А. Захарьин дал менее категорическую, но тоже отрицательную оценку действию препарата. Он подчеркнул нецелесообразность лечебного применения больших доз туберкулина.

Уже в тот период (1891) Р. Кох указывал, что туберкулин может быть использован не только как лечебное, но и как диагностическое средст-

во. Он писал: «В будущем мое средство делается необходимым вспомогательным подспорьем в диагностике. При помощи его можно будет распознавать сомнительные случаи начинающейся чахотки даже там, где не удастся получить верных сведений о природе заболевания ни нахождением бацилл или эластических волокон, ни физическим исследованием. Поражение лимфатических желез, скрытый туберкулез костей, сомнительный кожный туберкулез и т. п. смогут быть распознаны легко и с полной достоверностью. По-видимому, и в затихших случаях туберкулеза легких и суставов можно будет установить, действительно ли процесс уже закончился или еще существуют отдельные очаги, из которых болезнь может вновь вспыхнуть, как огонь из пепла»[2].

Ученый дал правильный прогноз, но и здесь его вначале преследовала неудача. Р. Кох создал новую теорию об этиологии туберкулеза, установил закономерности развития болезни, которые, с его точки зрения, должны соответствовать законам развития туберкулезной инфекции у человека, а затем проверил эти закономерности на экспериментальных моделях. Но опыт на животном — это только значительно упрощенное подобие биологической действительности!

Подкожное введение больших доз туберкулина с диагностической целью, которое не может пройти бесследно даже у здорового, но инфицированного туберкулезом человека, вызывало у больных туберкулезом резкую общую реакцию и обострение процесса, особенно в тех случаях, когда процесс был казеозным.

Из последующих работ с туберкулином стало очевидно, что выраженная гиперемия при кожных реакциях является неспецифической и связана с содержанием в альт-туберкулине белка и коллоидных продуктов распада бактерий. Поэтому понятны попытки ученых устранить из туберкулина физическими и химическими методами компоненты, не имеющие специфического значения в туберкулиновых реакциях.

С конца 20-х годов F. Seibert (США) с группой сотрудников под руководством E. Long провела ряд исследований в данном направлении. Предпринимались попытки осаждения белка уксусной кислотой, затем аммония сульфатом и трихлоруксусной кислотой. Однако получаемые препараты оказались высокоантигенными. Перед исследователями стояла задача изготов-

ления очищенного препарата, лишённого сенсibiliзирующих свойств. Была отработана определенная схема изготовления туберкулина: после выращивания культуры на синтетической среде, удаления микробных тел и ультрафильтрации культуральной жидкости производилось осаждение белка трихлоруксусной кислотой, удаление кислоты эфиром, замораживание и высушивание эфиром полученного вещества. В 1934 г. F. Seibert и соавт. впервые назвали очищенный туберкулин Purified Protein Derivative (PPD). Этот препарат имел высокую биологическую активность, был стабильным и не обладал сенсibiliзирующими свойствами [3]. В дальнейшем F. Seibert вернулась к методу преципитации белка аммония сульфатом (F. Seibert, J. Glenn, 1941). При этом достигнута более высокая очистка препарата и уменьшена его денатурация. Препарат высушивали методом лиофилизации [4]. Преимуществом очищенных туберкулинов было то, что белок при этом не денатурировался при нагревании. В окончательном виде PPD — желтовато-коричневый легкий порошок, требующий растворения перед употреблением в физиологическом растворе NaCl с прибавлением щелочи. Препарат выпускается в таблетках, содержащих 10 доз PPD: 0,00002 мг для первой реакции и 0,005 мг — для второй, если первая отрицательна. В 1951 г. туберкулин, получивший название PPD-S, утвержден ВОЗ в качестве международного стандарта очищенного туберкулина для млекопитающих.

В СССР М. А. Линникова в начале 30-х годов приготовила очищенный туберкулин на синтетической безбелковой среде. Но туберкулин был изготовлен в жидком виде и с ограниченным сроком активности, поэтому широкого распространения не получил. В 1939 г. М. А. Линникова опубликовала сообщение о первых экспериментальных сериях сухого очищенного протеин-derivата [5], а с 1954 г. налажено производство очищенного туберкулина в порошке [6].

Для туберкулинодиагностики в прошлом применяли различные препараты старого туберкулина: в СССР — ATK, в Дании — Int. standard of old tuberculin, в Германии — альт-туберкулин Paul Ehrlich-института, во Франции — P-48. В настоящее время используют очищенные туберкулины: в США — PPD-S; в России и Беларуси — PPD-L; в Дании и других странах — RT-23; в Германии — GT; в Англии — Human

PPD; применяют также японский, французский лиофилизированные туберкулины и ряд других препаратов. Часть из очищенных туберкулинов разводят фосфатным буферным раствором с 0,005% твином-80, часть — без твина.

Столь большое количество туберкулинов, отличающихся по технологии производства («гретые» и «негретые» туберкулины), активности и концентрации растворов, составу растворителей, весьма затрудняет сравнение результатов туберкулинодиагностики не только в разных странах, но и в пределах одной страны. Поэтому для получения обоснованных научных выводов активность различных туберкулинов сопоставляется с международным стандартом туберкулина.

Первый международный стандарт для альт-туберкулина изготовлен в Англии и утвержден в 1928 г. Организацией здравоохранения при Лиге Наций. За международную единицу принято количество туберкулина, которое можно вводить без опасения вызвать у испытуемых контингентов слишком сильные реакции и которое способно выявить 80—90% положительных реакций у спонтанно инфицированных туберкулезом лиц. В 1 мл туберкулина содержалось 100 000 международных единиц.

Второй стандарт для альт-туберкулина изготовлен в 1935 г. и третий — в 1965 г.

Для международного стандарта очищенного туберкулина взята за основу одна из серий PPD-S, приготовленная в лаборатории F. Seibert. В 1952 г. утверждена международная единица для этого препарата, которая в весовом отношении содержит 0,00002 мг чистого препарата и 0,000008 мг буферных солей. Этот эталон хранится в Копенгагенском государственном институте сывороток и в США.

До начала 60-х годов в СССР не было национального стандарта очищенного туберкулина. Использовали коммерческие серии сухого препарата, специфическая активность которых была непостоянна. Работа по стандартизации туберкулина проводилась в основном в Государственном контрольном институте им. Л. А. Тарасевича [7]. Результаты, полученные в эксперименте, и клинические испытания позволили выработать национальный стандарт и установить, что весовые соотношения международного стандарта PPD-S и национального стандарта PPD-L равны 1:3. При этом соотношении достигается эквивалент полного ал-

лергического ответа. Национальный стандарт очищенного туберкулина млекопитающих в СССР с международной единицей активности в 0,00006 мг вещества утвержден в 1963 г.

Массовая туберкулинодиагностика в прошлые годы усложнялась необходимостью приготовления на месте разведений туберкулина. Это не давало уверенности, что раствор будет стерильным, что не будет ошибок в дозировке, поэтому назрела необходимость выпуска очищенного туберкулина не только в форме сухого порошка, но и в виде готового к употреблению ампулированного раствора с антисептическим веществом, гарантирующим стерильность разведения. Однако задача эта оказалась непростой. Если очищенный туберкулин в сухом виде сохраняет свою активность на постоянном уровне, то в растворе из-за сорбции активного вещества стеклом он ее в некоторой степени теряет. Этот факт был доказан еще Н. Parish, R. O'Brien в 1935 г. [8].

Потеря активности оказывается тем большей, чем слабее концентрация туберкулина, и связана с температурой хранения раствора, с различными марками стекла, с составом растворителя, с полным или частичным заполнением флакона раствором и с рядом других факторов.

Для стабилизации растворов туберкулина испробованы различные препараты (желатин, альбумин человеческой крови, пептон, декстрин и различные детергенты).

К. Magnus и соавт. предложили добавлять к раствору туберкулина 0,005% твина-80 [9]. Этот препарат (полиоксиэтиленовое производное моноолеиново-кислого сорбитана) является детергентом — поверхностно активным веществом. В СССР выпускали: альт-туберкулин Коха с содержанием в ампуле 1 мл жидкого препарата, сухой очищенный туберкулин-дери-ват Линниковой в порошке и PPD-L в стандартном разведении с твином активностью 5 ТЕ в 0,1 мл с содержанием во флаконе 50 доз (5 мл).

Очищенный туберкулин в стандартном разведении (PPD-L с твином) выпускается с указанием его активности в туберкулиновых единицах (ТЕ). Дозировку альт-туберкулина и сухого очищенного препарата обычно показывают не в туберкулиновых единицах, а в соответствующих разведениях.

В диагностических целях Р. Кох предложил делать подкожную пробу с введением туберкулина. На конгрессе врачей в Берлине он сооб-

щил о возможном профилактическом и даже лечебном действии туберкулина, испытал его на подопытных животных, на жене и себе. Правда, себе он ввел «лошадинную дозу», с точки зрения современной фтизиатрии — (0,25 мл (250 мг) неразведенного туберкулина и описал тяжелую общую и местную реакцию.

Впервые для диагностики туберкулеза туберкулин был применен австрийским педиатром К. Пирке (1874—1929). Как известно из биографии ученого, это был неординарный человек. Клеменс фон Пирке родился в 1874 г. в пригороде Вены (Австро-Венгрия) в обеспеченной семье члена императорского парламента. Перед молодым аристократом были открыты все двери, он мог освоить любую профессию, занять любую должность, но выбрал медицину. Правда, к медицине К. Пирке пришел не сразу. В 1892 г. юноша после средней школы начал изучать теологию в Инсбруке, предполагая стать священником. Заинтересовавшись философией, занимался ею два семестра в католическом университете и, наконец, обратился к изучению медицины, намереваясь стать психиатром. За последующие годы учебы К. Пирке пришлось сменить несколько университетов, он учился в Вене, Кенигсберге и Граце. В 1900 г. по окончании медицинского факультета был приглашен экстраординатором Т. Эшерихом (1857—1911) на кафедру педиатрии медицинского факультета детской университетской клиники в Берлине, где в то время работал Б. Шик, который предложил широко вошедшую в практику педиатрии кожную пробу для определения восприимчивости детей к дифтерии.

В 1906 г. после долгого изучения кожных реакций на различные раздражители К. Пирке вводит понятие аллергия (греч. *αλλεργία* — реакция на чужое). В 1907 г. после появления в печати первых работ о вакцинации и воздействии туберкулина на кожу К. Пирке предлагает новый способ диагностики туберкулеза [10]. Ученый установил, что при контакте с вакциной на коже больных и здоровых детей появляются реакции разного свойства. Для большей наглядности он делал небольшой надрез у пациента на предплечье и втирал реагент в рану. Эта методика была впервые продемонстрирована 8 мая 1907 г. в Берлинском медицинском обществе. К. Пирке проделал накожную пробу 5% туберкулином у 988 детей, больных туберкулезом, и ни в одном случае не вызвал обост-



К. Пирке (1874—1929)

рения процесса. Данный метод стал использоваться повсеместно для определения инфицированности и выявления заболеваемости населения туберкулезом, особенно раннего детского возраста. Научная и особенно общественная работа (К. Пирке организовал и руководил работой ряда обществ помощи детям) сделали его настолько популярным, что при очередных выборах он считался самым вероятным претендентом на место австрийского президента. Врач выставил свою кандидатуру на президентские выборы, но потерпел поражение. И совершенно неожиданно 28 февраля 1929 г. директор венской детской клиники профессор К. Пирке покончил жизнь самоубийством, совместно с женой приняв цианид калия. Загадочная смерть.

Вклад К. Пирке в науку был оценен еще при его жизни. Он 5 раз выдвигался на получение Нобелевской премии, но так и не получил этой высокой награды. Благодарные потомки на родине ученого в июне 2010 г. выпустили юбилейную монету в 50 евро, посвященную этому выдающемуся австрийскому педиатру. На одной стороне выгравирован портрет талантливого врача, а на другой — здание детской университетской клиники, медсестра, склонившаяся над больным ребенком, и доктор у микроскопа.

Как известно, К. Пирке предложил производить скарификацию кожи специальным бориком, а F. Petruschky видоизменил пробу. По его предложению, скарификацию кожи стали проводить оспопрививательным ланцетом, причем туберкулин втирали в поверхностный линейный разрез эпидермиса стеклянной палочкой [11].

Внутрикожная проба, предложенная французским врачом Ш. Манту (1877—1947), предполагает введение в толщу кожи туберкулина в разведении 1:5000 (оригинальная пропись). Папула достигает максимума развития через 48 ч; ее размеры могут быть от 5 до 15—20 мм и более [12]. Е. Моро рекомендовал применять на кожу туберкулиновую мазь следующего состава: альт-туберкулин 1,0, *Lanolini anhydrici* 1,0. Втирается кусочек величиной с горошину [13].

Все вышеперечисленные тесты не всегда могут распознать специфическую чувствительность организма. В части случаев «инфратуберкулиновую» чувствительность можно выявить с помощью БЦЖ-теста, предложенного в 1949 г. Н. Ustvedt и А. Aanonsen [14]. Этот способ исследования заключается в следующем: на предварительно продезинфицированный участок кожи плеча наносят каплю вакцины БЦЖ, разведенной кипяченой водой, и через нее оспопрививательным пером производят скарификацию размером 0,5—1 см. Тем же пером втирают вакцину. Ее можно применять также внутрикожно или в виде пластырной пробы. Одновременно на той же руке производят для сравнения пробу Манту. При наличии скрытой аллергии на месте введения вакцины через 48—72 ч образуется папула размером от



Юбилейная монета (2010 г.)

2 до 12 мм, которая не исчезает через 4—5—7 дней и иногда сопровождается образованием нескольких узелков или небольшого участка некроза (положительная проба). Более позднюю прививочную реакцию (на 15—20-й день) или, наоборот, реакцию, исчезающую быстро, следует считать отрицательной. Положительный БЦЖ-тест определяется иногда в тех случаях, когда под влиянием различных инфекционных заболеваний, эндокринно-гормональных расстройств и других патологических состояний отмечается туберкулиновая анергия. Эта проба бывает обычно положительной у больных активным туберкулезом легких, костей, лимфатических узлов, но не реагирующих на обычный туберкулин. При неактивном процессе положительные результаты БЦЖ-теста наблюдаются у 75% пациентов, а образующиеся инфильтраты имеют меньший размер и быстрее исчезают. Клинически здоровые и вакцинированные дети реагируют на этот тест образованием незначительных инфильтратов (2—3 мм), которые держатся не более 6—7 дней. Большую чувствительность инфицированных или больных туберкулезом к вакцине БЦЖ по сравнению с туберкулином можно объяснить различным механизмом их действия. Туберкулин — аллерген, который не вызывает образования антител. Вакцина БЦЖ — полный антиген, под влиянием которого образуются специфические антитела и возникает феномен Коха как ответная реакция на повторное введение ослабленных микобактерий туберкулеза. Применяя те или иные кожные пробы, можно в какой-то мере определить характер специфической сенсибилизации организма. Однако нельзя забывать, что все эти пробы отражают, прежде всего, состояние кожной чувствительности. Между тем кожа отнюдь не является зеркалом, абсолютно достоверно отражающим аллергическое состояние всего организма и отдельных его систем. Хорошо известно, что сенсибилизация, как и десенсибилизация, не всегда распространяется равномерно на весь организм. Кроме того, не все ткани одинаково и одновременно реагируют на один и тот же специфический раздражитель. В связи с этим может наблюдаться диссоциация между чувствительностью кожи и внутренних органов.

С 2009 г. в России применяется новый диагностически препарат «Диаскинтест».

Диаскинтест — инновационный внутрикожный диагностический тест, в основе которого лежит комбинация из двух рекомбинантных белков (ESAT6/CFP10), которые отсутствуют у *M. bovis* BCG и большинства непатогенных микобактерий, за счет чего тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Техника постановки и учета результатов (наличие и измерение папулы через 72 ч после реакции) идентичны пробе Манту, что делает его использование удобным для медперсонала лечебных учреждений. Тест позволяет четко дифференцировать иммунные реакции, обусловленные инфекцией *M. tuberculosis*, поствакцинальный иммунитет (БЦЖ) и неспецифические реакции, возникающие при инфицировании непатогенными микобактериями. При внутрикожном введении диаскинтест вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. У лиц, вакцинированных БЦЖ и неинфицированных микобактериями туберкулеза, реакция на диаскинтест отсутствует. Установлено, что препарат обладает высокой чувствительностью — практически у всех больных туберкулезом отмечена положительная реакция [15]. Клинические исследования диаскинтеста прошли на базе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения Москвы, Центрального научно-исследовательского института фтизиатрии РАМН, Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии. Клинические наблюдения за внедрением препарата в клиническую практику на обширном контингенте детей (1500 человек) прошли также на базе Самарского областного противотуберкулезного диспансера, Рязанского областного клинического противотуберкулезного диспансера, Самарского детского санатория «Юность» и Рязанского детского областного противотуберкулезного санатория.

Таким образом, туберкулиновые пробы в той или иной модификации сохраняют в настоящее время существенное значение во фтизиатрической практике. Они бывают слабыми и даже отрицательными, например у больных с инфильтративным процессом и особенно с туберкулезной пневмонией, то есть при тех формах болезни, которые характеризуются бурной гиперергической тканевой реакцией в легких.

Зависит ли это явление от фазового состояния центральной нервной системы, от повреждения экстеро- и интерорецепторов, дисфункции эндокринных желез или от других причин — на этот вопрос трудно ответить.

В последние годы все чаще говорят о «латентном туберкулезе» — состоянии здоровья человека, когда он инфицирован микобактерией туберкулеза, но не болен активной его формой. У больного наблюдается положительная кожная туберкулиновая проба, но не обнаруживаются изменения в легких, характерные для активного туберкулезного процесса. Пациенты с латентной формой не заразны. Основной риск заключается в том, что примерно 10% пациентов заболевают активной формой туберкулеза на более позднем этапе жизни. Выявление и лечение людей с латентным туберкулезом является важной частью контроля распространения этого заболевания. Существенная роль в диагностике таких состояний принадлежит туберкулину.

Свою монографию «Туберкулинодиагностика» видный белорусский фтизиатр Е. Б. Мева 45 лет назад закончил словами: «Значение туберкулинодиагностики, предложенной Робертом Кохом..., особенно возрастает в современной эпидемиологической обстановке, когда уменьшается инфицированность и снижается специфическая сенсibilизация населения» [16]. Эти слова остаются актуальными и сегодня.

Контактная информация:

Коровкин Валентин Сергеевич — д. м. н., профессор.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
220034, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; сл. раб. +375 17 265-21-35.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Malmros H., Hedvall E. *Study of the origin and evolution of pulmonary tuberculosis.* Leipzig: Barth; 1938.
2. Koch R. *More communication about the tuberculin.* Dtsch Med. Wochenschr. 1891; 17: 1189—92.
3. Seibert E., Aronson J., Reichel J., et al. *Purified protein derivative. A standard tuberculin for uniformity in diagnosis and epidemiology.* Am. Rev. Tuberc. 1934; 30 (Suppl.): 705—78.
4. Seibert F., Glenn J. *Tuberculin purified protein derivative. Preparation and analyses of a large quantity for standard.* Amer. Rev Tuberc. 1941; 44(1): 9—25.
5. Linnikova M. A. *The purified protein derivative of tuberculin.* Problemy tuberkuljoza. 1939; 12: 3—12. (in Russian)
6. Linnikova M. A., Ljanda-Geller B. A., Shumaker A. F., Kichagova O. I. *Alcohol fractionation of purified dry tuberculin with characteristic of chemical and biological properties of its fractions.* Voprosy prikladnoj himii. Moskow; 1960: 221—42. (in Russian)
7. Jablokova T. B., Levi D. T., Kozhevnikova T. P. *Comparative evaluation of the specific activity of national and foreign tuberculins.* Problemy tuberkuljoza. 1969; 5: 7—11. (in Russian)
8. Parish H. J., O'Brien R. A. *The Heat-Stability and «Tenacity» of Tuberculin.* Brit Med J. 1935; 1(3880): 1018—9.
9. Magnus K., Guld L, Waaler H., Magnusson M. *Stability of purified tuberculin in high dilution.* Bull. World Health Organ. 1958; 19(5): 765—82.
10. Pirquet C. L. *The cutaneous tuberculin.* Berl. Klin. Wochenschr. 1907; 48: 644—5.
11. Petruschky J. *Plan of the specific diagnosis and treatment of tuberculosis.* Leipzig: Leineweber; 1913.
12. Mantoux Ch. *The intradermal tuberculin and clinical interpretation.* Presse med. 1910; 2: 10—7.
13. Moro E., Keller W. *Tuberculosis skin allergy after intracutaneous simultaneous vaccination of tuberculin and cowpox lymph.* Dtsch. Med. Wochenschr. 1925; 51(25): 1015.
14. Ustvedt H. J., Aanonsen A. *Diagnostic BCG test.* Acta Tuberc. Scand. 1949; 23(1): 1—35.
15. Litvinov V. I., Shuster A. M., Slogockaja L. V., et al. *The effectiveness of new diagnostic Diaskintest drug in children for the detection and diagnosis of tuberculosis.* Problemy tuberkuljoza. 2009; 4: 19—22.
16. Meve E. B. *Tuberculin diagnosis.* Minsk: Belarus; 1970. (in Russian)

Поступила 06.06.16.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ

Боткина А. С. Питание ребенка первого года жизни и риск развития пищевой аллергии / А. С. Боткина // Вопр. практич. педиатрии.— 2011.— Т. 6, № 2.— С. 52—57.

Буза Д. В. Сенсibilизация к белкам коровьего молока (БКМ) у детей с атопическим дерматитом (АД) / Д. В. Буза, Т. В. Крук // Аллергология и иммунология в педиатрии.— 2009.— № 3.— С. 33—34.

Варламов Е. Е. Взаимосвязь сенсibilизации к аллергенам коровьего и козьего молока у детей с атопическим дерматитом / Е. Е. Варламов, Т. С. Окунева, А. Н. Пампура // Рос. аллергол. журн.— 2013.— № 2.— С. 61—65.— Библиогр.: 17 назв.

Василевский И. В. Клинические проявления аллергических заболеваний пищеварительного тракта / И. В. Василевский // Мед. знания.— 2015.— № 2.— С. 3—8.— Библиогр.: 9 назв.

Гастроинтестинальные проявления аллергии на белок коровьего молока у детей / С. Г. Макарова [и др.] // Мед. совет.— 2014.— № 1.— С. 28—34.— Библиогр.: 16 назв.



СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ

Аллергия к белкам коровьего молока в младенческом возрасте — актуальная междисциплинарная проблема для педиатрии. На круглом столе, который прошел в редакции журнала «Здравоохранение», собрались неонатологи, педиатры, инфекционисты, аллергологи, эндоскописты, врачи интенсивной терапии. Обсуждались проблемы назначения смесей, диагностики, профилактики, а также способы инициирования процесса докорма частично гидролизованной смесью в учреждениях, оказывающих помощь по родовспоможению, и пути информирования врачей-педиатров, среднего медицинского персонала и родителей.

В. Ф. Жерносек, главный внештатный детский аллерголог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии БелМАПО, доктор медицинских наук профессор:

— Проблема аллергии к белкам коровьего молока у детей многолика. По пищевой аллергии к белкам коровьего молока есть международные программные согласительные документы. Совсем недавно вышел атлас по пищевой аллергии, который издала Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии. Это общепризнанные документы, но их предстоит адаптировать и внедрять в клиническую практику в каждой стране. Пищевая аллергия весьма распространена. Эпидемиологические исследования показывают, что частота ее колеблется от 2 до 8%. Чаще ей подвержены дети раннего возраста, потом эта проблема уже не становится такой актуальной. Принято говорить о семерке ведущих пищевых аллергенов. И лидер, конечно, коровье молоко, а также молоко других сельскохозяйственных животных. В Беларуси значительные эпидемиологические исследования по распространенности пищевой аллергии не проводились. Но благодаря тому, что мы видим на ограниченных контингентах пациентов, с которыми работаем, можно сделать вывод, что белки коровьего молока являются ведущим аллергеном и у наших детей. Пищевая аллергия весьма разнообразна. Существует общепринятая классификация пищевой аллергии. Отдельно выделяют жизнеугрожающую аллергическую реакцию на белки коровьего молока — анафилаксию. За свою клиническую практику я неоднократно видел анафилаксию на орехи и арахис. Однако с жизнеугрожающей аллергической патологией мы сталкиваемся не так часто. Чаще наблюдаем другие клинические формы пищевой аллергии. Например, наиболее известные педиатрам кожные аллергические реакции. Это острые и хронические аллергические заболевания пищевого генеза. Надо отметить, что существует переоценка роли пищевой аллергии в развитии атопического дерматита (АД). Несмотря на все усилия, которые предпринимаются в образовательном процессе, такую ошибку допускают как педиатры, так и аллергологи и дерматологи. Доктора часто ставят знак

равенства между пищевой аллергией и атопическим дерматитом. АД — это синдром. Буквально недавно сформировано новое представление по эндотипам атопического дерматита. Выделили тип 2 и нетип 2 в его патогенезе по последней классификации. При типе 2 сенсibilизация к пищевым продуктам и другим аллергенам является ведущей. Нетип 2 разнообразен по патогенезу и пищевая сенсibilизация при нем не является ведущей. Респираторные проявления пищевой аллергии встречаются реже, но они могут быть. Еще одна проблема — гастроинтестинальное проявление пищевой аллергии к белкам коровьего молока у детей с первых дней жизни. Нарушение стула и кровь в нем ассоциируются с чем угодно: с дисбактериозом, синдромом мальабсорбции. Соответственно и лечат таких пациентов, назначая непрерывные курсы биопрепаратов, безлактозные смеси, не получая клинического эффекта. Большой проблемой является сложность диагностики аллергии к белкам коровьего молока. Патогенез пищевой аллергии может быть разным. При IgE-опосредованном типе аллергической гиперчувствительности может помочь иммуноферментный анализ, с помощью которого можно определить аллерген-специфические антитела к белкам коровьего молока. В практике нередко делают анализ на уровень иммуноглобулинов G4 к пищевым аллергенам и, выявляя их, связывают это с аллергией. Но иммуноглобулины G4, как и G, не имеют отношения к пищевой аллергии. Это блокирующие антитела. При T-клеточной аллергии лабораторная этиологическая диагностика в широкой клинической практике малодоступна. Требуют внедрения в клиническую практику провокационные пробы с пищевыми аллергенами. Для диагностики аллергии к белкам коровьего молока в стране сделано много: изданы клинические протоколы, где позиционируются при аллергии к белкам коровьего молока смеси на основе полного гидролиза белка коровьего молока, учебно-методические пособия. Но по-прежнему многие врачи ошибочно начинают диету при аллергии к белкам коровьего молока с безлактозных смесей, с неполных гидролизатов, и только уже на последнем этапе приходят к назначению полногидролизированных и аминокислотных смесей. Хотя сегодня все международные программные документы и наш протокол четко определяют и рекомендуют смеси на основе полного гидролиза белка коровьего молока. Ни смеси на основе козьего молока, ни безлактозные, ни смеси на основе частичного гидролиза белков коровьего молока не будут иметь клинического эффекта.

Важный вопрос — профилактика пищевой аллергии. Тут велика роль неонатологов. Одно-два кормления в первые дни жизни смесью на основе цельного коровьего молока увеличивают в несколько раз риск развития аллергии в дальнейшем. Для докорма младенцев из группы риска по развитию аллергических заболеваний,

которым не хватает грудного молока, стоит использовать только смеси на основе частичного гидролизата субстрата. В России во многих регионах приняты специальные программы, согласно которым используются только частично гидролизованные смеси. Сначала такой путь может показаться затратным, но он окупается косвенными выгодами за счет уменьшения числа аллергических заболеваний. По этому пути, вероятно, нужно идти нашему здравоохранению и неонатологической службе.

Д. В. Буза, главный внештатный детский аллерголог Комитета по здравоохранению г. Минска, заведующий 2-м педиатрическим отделением (для аллергологических пациентов) 4-й городской детской клинической больницы, кандидат медицинских наук:

— Ежемесячно в наше отделение поступают 2—3 ребенка первого года жизни с острыми аллергическими реакциями на белок коровьего молока, возникшими после первой дачи молочной смеси. Анафилактические реакции мы не встречали, проявление аллергии к белкам коровьего молока ограничивалось кожными синдромами: крапивницей, отеком Квинке. Часто присоединялись диспепсические расстройства — рвота, учащенный жидкий стул. Такие реакции быстро купировались. В дальнейшем ребенок переводился на полный гидролизат молочного белка и повторения острых аллергических реакций мы не наблюдали. Следует помнить, что при наличии отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям, например, проявлении атопии у старшего ребенка, ребенку для докорма показана смесь на основе частичного гидролиза молочного белка. Однако такие рекомендации мама от педиатров получает редко. Более сложная форма пищевой аллергии для лечения и диагностики — атопический дерматит. По нашим данным, сенсibilизация к белкам коровьего молока выявляется методом ИФА только у 40% детей первого года жизни с атопическим дерматитом. Таким образом, актуальна еще одна проблема — не IgE-зависимый вариант атопического дерматита у детей грудного возраста. Полностью поддерживаю предложение об использовании для докорма в роддоме смесей на основе частичного гидролиза молочного белка, тем более что наш отечественный производитель предлагает такой продукт. Проблема профилактики острых аллергических реакций, атопического дерматита действительно очень актуальна. Детские аллергологи рекомендуют детям с аллергией к белкам коровьего молока лечебные смеси на основе полного гидролиза молочного белка. Существуют проблемы на уровне первичного звена, педиатров. Дети с аллергией к белкам коровьего молока проходят стандартный путь: безлактозная смесь, чередование молочных смесей различных производителей, гипоаллергенная смесь. И когда все это не дает клинического эффекта, назначается лечебная смесь. Поэтому необходимо информировать участкового педиатра о том, что при аллергии к белкам коровьего молока не нужно проходить этот длительный путь, не обязательна консультация аллерголога, а следует сразу назначать смесь с полным гидролизом. Такие смеси хорошо представлены на нашем рынке. Назначение аминокислотных смесей — это уже прерогатива аллергологов, потому что их используют при тяжелом течении атопического дерматита.

В. Ф. Жерносек:

— В каком возрасте дети поступают в ваше отделение с аллергией на коровье молоко?

Д. В. Буза:

— С острыми аллергическими реакциями поступают, как правило, дети первого года жизни. Это зависит от того, когда первый раз ребенку дали молочную смесь. Это может быть и месячный и двух-трехмесячный ребенок, но обычно это дети в возрасте до 6 мес. Острая аллергическая реакция проявляется у них в виде крапивницы, отеков, гастроинтестинального синдрома (рвота через 10—15 мин после приема смеси, а затем жидкий стул).

Н. В. Галькевич, доцент кафедры детских инфекций БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Инфекционисты нередко встречаются с проявлениями кишечной дисфункции, при которой необходимо проводить дифференциальный диагноз между кишечной инфекцией и диспепсией, вызванной аллергией к белкам коровьего молока. Конечно, в таком случае помогает наличие (или отсутствие) инфекционного синдрома — повышение температуры, токсикоз. Нередко у таких детей долго лечат дисбактериоз, ферментопатию. С другой стороны, аллергия к белкам коровьего молока часто утяжеляет течение острой кишечной инфекции, вынуждая менять привычное питание с непросроченным подбором смеси. Очень важна роль участкового педиатра в правильном выборе смеси в случае необходимости докорма при недостатке или отсутствии грудного молока.

О. Н. Волкова, доцент кафедры пропедевтики детских болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Мне кажется, надо акцентировать внимание врачей-педиатров на том, что сочетание симптомов, свойственных аллергии к белкам коровьего молока, может указывать на гастроинтестинальную форму. Изолированная гастроинтестинальная форма с проявлениями колики, срыгиваний, плача сложна для диагностики. Мы говорим студентам о том, что необходимо обращать внимание на сочетание симптомов, поскольку не всегда при аллергии к белкам коровьего молока будет присутствовать кожный синдром. Если нет эффекта от предложенной терапии в достаточно короткий промежуток времени, необходимо менять лечение. Иногда возникают трудности, как поставить диагноз такому маленькому ребенку с клинической формой эозинофильного гастроэнтерита или аллергического энтероколита? Наличие в клинической картине рвоты или жидкого стула не всегда дает повод думать о гастроинтестинальной форме аллергии к белкам коровьего молока.

В. Ф. Жерносек:

— Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность — это только маленькая часть из всех гастроинтестинальных проявлений. Она действительно сложна для диагностики при первом эпизоде и отсутствии кожных проявлений аллергии. При наличии крапивницы, ангионевротического отека все проще. Обычно прослеживается следующая закономерность: ребенку впервые дали смесь на основе коровьего молока, после этого развилась рвота. Энтероколиты, колиты, обусловленные аллергией к белкам коровьего молока, скрываются под маской дисбактериоза. Педиатры таких пациентов обычно лечат пробиотиками или чередуют сме-

си. Почему они так поступают? Из-за нехватки знаний или боязни дать смесь на основе полного гидролиза.

Т. Ю. Дорофеева, заместитель главного врача по медицинской части детской поликлиники № 11 г. Минска:

— Мы сталкиваемся с увеличением количества детей с атопией, которые находятся на исключительно грудном вскармливании, и их мамы соблюдают диету. При обследовании таких деток выявляется аллергия к белкам коровьего молока. Я считаю, это связано с тем, что у педиатра на приеме недостаточно времени, чтобы побеседовать с мамой, выяснить анамнез заболевания, уточнить, когда же это появилось. И только когда ребенок попадает на консультацию к заведующему отделением или заместителю главного врача, они как минимум 30—40 мин беседуют с мамой для составления анамнеза. Этот фактор тоже влияет на несвоевременное диагностирование аллергии. Педиатры относятся к смеси как к лекарству и считают, что ее должен назначать врач-специалист. Играет роль и стоимость смеси. Врача сдерживает факт ответственности за назначение дорогостоящей смеси, которая может не дать эффекта. Педиатры достаточно информированы про смеси и их действие. Проблемы в незнании нет. Студенты VI курса педиатрического факультета проходят элективные курсы по вопросам питания детей раннего возраста на двух кафедрах БГМУ (пропедевтики детских болезней и детских болезней № 2).

В. Ф. Жерносек:

— Проблема в том, что дети с аллергией к белками коровьего молока неправильно вскармливаются и ведутся. Я вижу следующие пути решения. Необходимо повышать информированность населения по аллергии к белкам коровьего молока, издавать материалы, которые участковый доктор сможет посоветовать родителям. Практически у каждого педиатра есть учебно-методическое пособие по пищевой аллергии, изданное мною тиражом более 4 тыс. экземпляров. Как научить участкового врача брать на себя ответственность, назначая лечение? Просто нужно соблюдать клинический протокол. Там все точно написано. И если это не делается, то в наших руках есть административные ресурсы. Надо еще учитывать, что даже если при аллергии к белкам коровьего молока назначить смесь с полным гидролизом, это еще не значит, что ребенку станет лучше. Дело в том, что разные гидролизаты переносятся по-разному. Около 10—15% детей не переносят ни один лечебный гидролизат. Тогда необходимы аминокислотные смеси. Это, конечно, дорогостоящая технология, но ребенка нужно кормить, и другой альтернативы нет. Аминокислотная смесь может быть необходима 2—6 мес до восстановления толерантности с повторной возможностью перехода на высокогидролизированные смеси. Назначение аминокислотной формулы может быть приоритетом узких специалистов (аллергологов, гастроэнтерологов). Это действительно дорогая технология. Но врач-педиатр любого уровня обязан при аллергии предложить смесь на полном гидролизе белков коровьего молока. Он обязан просто выполнить протокол.

М. В. Качук, доцент кафедры кожных и венерических болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Не всегда достаточно внимания уделяется при первой встрече с семьей. Когда новорожденного впер-

вые видит участковый педиатр, он должен оценить его статус, генеалогический анамнез. Доктору необходимо выяснить, была ли аллергия на молоко у кого-то из членов семьи. Если ребенок имеет генетическую предрасположенность, то необходимо проконсультироваться с врачом о выборе смеси. Это ответственность с первых дней. Участковый врач обязан ставить диагноз пищевой аллергии, но он боится это делать, а аллергологов недостаточно. С целью профилактики реализации наследственной предрасположенности у детей из группы высокого риска по развитию аллергической патологии необходимо максимально длительно сохранять грудное вскармливание. Как таковой аллергии на материнское молоко нет, но если кормящая мать сама употребляет в пищу коровье молоко, некоторые белки попадают в организм ребенка и могут привести к негативным последствиям. Кожные проявления аллергии к белкам коровьего молока разнообразны и это не только острые системные реакции. Примерно у 1/3 детей с атопическим дерматитом установлена непереносимость белков коровьего молока. А атопический дерматит, как известно, хроническое рецидивирующее заболевание. Поэтому важнейшей составляющей терапии является обучение родителей и членов семьи ребенка, которые должны знать основные симптомы, характер возможных реакций и факторы, провоцирующие обострение. Следует обучить родителей ведению пищевого дневника как основы профилактики обострений. Необходимо информировать родителей о возможности перекрестных аллергических реакций на молоко других животных, говядину и телятину, а также на некоторые лекарственные препараты — такие как ферменты (панкреатин, мезим форте, креон), пробиотики. Ключевым правилом введения прикорма детям с высоким риском развития атопии является назначение монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона, то есть не более 1 продукта в неделю.

В. Ф. Жерносек:

— Мы на кафедре проводили исследование по приоритетам родителей в получении информации о здоровье детей. Сегодня эти приоритеты сдвинулись с врача-педиатра на другие источники информации. Так, 30—40% предпочитают получать информацию из Интернета. До 20% охотно прислушиваются к советам знакомых, подруг, родственников, бабушек и т. д. А обращаться за информацией к врачу-педиатру предпочитают только 50%. Таким образом, и медицинские информационные порталы должны идти за потребителем. Например, Д. В. Буза консультирует аллерго-сайт, где проводит консультации онлайн. Хорошо, когда есть такой достоверный источник. Актуальной остается проблема повышения престижа врача. Врач должен, кроме знаний, владеть и компьютерными технологиями, уметь найти соответствующую информацию. Хорошие информационные ресурсы могут быть подспорьем для образования родителей. Ирина Ивановна, расскажите, пожалуйста, о гастроинтестинальной аллергии, диагностике, лечении и ведении пациентов.

И. И. Саванович, главный внештатный детский гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, доцент 2-й кафедры детских болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Любую проблему необходимо структурировать. Одно дело, когда мы говорим о детях первого года жизни, в том числе о детях на грудном вскармливании, другое — дети старше года. Хочу коснуться детей, находящихся на грудном вскармливании. Нередко врачи-педиатры, выявляя какие-либо проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, рекомендуют его отменить. Переводят ребенка на смеси, хорошо если на гидролизат, бывает, что и на базовые. Таких ситуаций много. Я всегда буду призывать, что не нужно брать на себя ответственность Создателя и покушаться на святое. Если ребенок находится на грудном вскармливании, нужно сделать все, чтобы сохранить его. При доказанной аллергии на белок коровьего молока, если нет эффекта при соблюдении мамой строгой элиминационной диеты, только тогда необходимо решать вопрос о пробном переводе ребенка на гидролизат или смесь на основе аминокислот. Следующий вопрос — это дети с выставленным диагнозом аллергии на белок коровьего молока, которые уже находятся на лечебном питании, это период от 4 до 6 мес и далее, но в какой-то момент встает вопрос о переводе на базовые смеси. Этих пациентов необходимо госпитализировать, чтобы под медицинским наблюдением начинать провокацию и смотреть, как они будут переносить базовую или гипоаллергенную смесь. У меня была клиническая ситуация с доказанным атрофическим дуоденитом в периоде новорожденности вследствие аллергии на белок коровьего молока. В рекомендации при выписке было указано на продолжение приема лечебной смеси до 4 мес, повторный осмотр с решением вопроса по длительности и возможному переводу на базовую смесь. Ребенку исполняется 4 мес, и мать спрашивает, можно ли завтра давать простую базовую смесь. У ребенка атрофический дуоденит, тяжелая форма аллергии на белок коровьего молока, в течение 4 мес на лечебном питании! Резкого перевода не должно быть из-за риска развития неблагоприятных реакций. Встает вопрос о длительности лечебного питания и стандартизации проведения провокационных проб, и кто их должен проводить. Гастроэнтеролог? Думаю, что нет, для этого лучше подходит стационар для детей раннего возраста. Если есть технологии с доказанным клиническим эффектом, то педиатры должны это рекомендовать и назначать.

В. Ф. Жерносек:

— Этот вопрос не решен во всем мире. Считается, что толерантность к белку коровьего молока восстанавливается, самое раннее, при полном исключении аллергена, при нетяжелых формах в течение полугода. Если это средние и тяжелые формы, то через 1 год после исключения белка коровьего молока. Безмолочная диета с заменой на продукты на основе полного гидролизата белков коровьего молока должна длиться до 1 года. Вопрос о длительности терапии аминокислотными смесями тоже не решен окончательно, в том числе и по причине материального фактора. Для жителей стран Запада и Америки аминокислотные смеси также дорогие. Поэтому существуют такие рекомендации — аминокислотные формулы 1—3 мес. При стойкой ремиссии процессов (кожного, гастроинтестинального) пробовать переходить на смеси, полностью гидролизованные. Полностью гидролизованные формулы следует давать

6—12 мес. Но ведь мы не переходим сразу на цельномолочный белок. Сначала назначается частичный гидролизат и только если реакция не повторяется, пробуем цельномолочные продукты. Гастроинтестинальные младенческие формы аллергии к белкам коровьего молока в целом благоприятны по течению. Существует понятие возвратной эволюции гастроинтестинальных младенческих форм. У некоторых детей, которых не держат на строгой диете, они до года—трех разрешаются. При атопическом дерматите идет эволюция сенсибилизации. Белок коровьего молока уходит на задний план, эволюционируют клинические проявления. Я бы дал следующие рекомендации по применению смесей: если есть гастроинтестинальные проявления — следует применять полный безлактозный гидролизат. Если нет гастроинтестинальных проявлений, то гидролизат с лактозой. Конечно, желательно выбирать смеси одного производителя, одной линейки, так как трудно сказать, как будет переноситься минимальное отклонение в составе, особенно ребенком с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. Хотелось бы еще раз остановиться на сложности диагностики. Ведь диагностика гастроинтестинальных проявлений — клиническая, но в ряде случаев и морфологическая. Иногда точная диагностика возможна только при получении гистологической картины слизистой оболочки.

С. В. Белявская, заведующая эндоскопическим отделением РНПЦ «Мать и дитя», кандидат медицинских наук:

— Аллергия к белкам коровьего молока — мультидисциплинарное явление. Мы живем в век доказательной медицины, поэтому должны доказать, что это аллергия. Но не во всех случаях это возможно. При гастроинтестинальных синдромах делается эндоскопия. На эндоскопии получаем эритематозную гастропатию, выраженную энтеропатией. Если это атрофия, то у нас есть много возможностей для диагностики атрофии тонкой кишки. При помощи эндоскопии невозможно получить готовый диагноз. Все это нужно проанализировать и решить, брать или нет биопсию. Но для клинициста это большое подспорье в диагностике пищевой аллергии. Даже при атрофии необходим комплексный анализ всех синдромов. Это неспецифическая характеристика патологии. При подозрении на аллергию к белкам коровьего молока мы обсуждаем проблему с гастроэнтерологами и аллергологами.

В. Ф. Жерносек:

— Такого мультидисциплинарного подхода, как в РНПЦ «Мать и дитя», наверное, больше нигде нет. Поликлиникам он не доступен. Самое важное — знать о проблеме. Если врач знает об этой нозологии, он ее будет диагностировать. Информированность педиатров об аллергии к белкам коровьего молока сегодня достаточно хорошая. Необходима информированность населения, приучение родителей к ответственности за здоровье своего ребенка. Ответственность семьи и врача нужно разграничивать. Задача доктора — подумать, диагностировать, назначить лечение. Задача семьи — выполнить эти рекомендации.

В. А. Прилуцкая, доцент 1-й кафедры детских болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— В 2014 г. вышло 2-е издание нашей монографии по аллергическим заболеваниям у новорожденных. Мы

приложили максимум усилий для популяризации медицинской профилактики аллергии у детей, пытались донести до медицинской общественности представление о том, что профилактика требует мультидисциплинарного подхода. Есть современные базовые стратегии профилактики формирования аллергического фенотипа у ребенка. Убедительно доказано, что это исключение сигаретного дыма, обеспечение грудного вскармливания, использование смесей-гидролизатов.

Безусловно, лучшее питание для новорожденного и грудного ребенка — молоко матери. В настоящее время по всему миру проводится большое количество научных исследований, посвященных изучению этой уникальной субстанции. Кормление грудью оказывает ключевую роль на формирующуюся микробиоту ребенка. Показано, что гипоаллергенная диета для лактирующей женщины необходима только в том случае, если в семье есть отягощенный аллергологический анамнез. Если в семье его нет, и у младенца нет аллергии, женщина не должна придерживаться жестких ограничений. Это существенно снижает качество жизни женщины, членов семьи и никоим образом не улучшает аллергологический прогноз для ребенка. Интересна работа, выполненная под руководством профессора В. А. Ревякиной (2015), в которой убедительно доказано, что низкие уровни секреторного IgA, TGF- β и высокие IL17 в грудном молоке кормящих матерей являются прогностическими тестами формирования пищевой аллергии у детей.

Врач-неонатолог должен собирать аллергологический анамнез. Именно он, а не медицинская сестра молочной кухни в случае объективной необходимости докорма ребенка является первым специалистом, который принимает решение, какой заменитель грудного молока использовать. Важно, чтобы врач-неонатолог, уточнив наличие отягощенного аллергологического анамнеза, информацию об абдоминальном родоразрешении (кесарево сечение), имел возможность назначить гипоаллергенную формулу. В Беларуси разные родовспомогательные учреждения используют разные стратегии. У нас есть перинатальные центры, где смеси на основе частичного гидролиза белка коровьего молока являются основным продуктом, который существует и назначается базовым заменителем грудного молока. Есть учреждения, в которых назначение такой смеси строго персонифицировано. У неонатологов есть отдельная категория пациентов — это недоношенные дети. Для таких новорожденных всегда остается вопрос фортификации грудного молока и применения специализированных смесей для недоношенных. В настоящее время и для этой категории новорожденных в нашем арсенале есть гипоаллергенные формулы. Важно помнить, что мама новорожденного ребенка, выписавшаяся из родовспомогательного учреждения, в случае необходимости докорма, скорее всего, будет использовать ту смесь, которую она получала в роддоме.

Отдельный аспект этой проблемы — токсическая эритема. Это полиморфная экзантема, возникающая у новорожденных детей в ранний период адаптации, обусловленная аллергологической настроенностью реактивности организма. Неонатологи должны обязательно указывать на наличие данного пограничного состояния в обменной карте и/или выписном эпикризе для того, чтобы такой информацией обладали родители и медицин-

ский персонал. В такой ситуации участковой службе гораздо проще отрегулировать вопросы первичной профилактики.

Для обеспечения качественной медицинской профилактики аллергии необходимо организовать обучающие семинары для среднего медицинского персонала, чтобы он тоже был компетентен в консультировании по этому вопросу. Если медицинские сестры поликлиник будут получать корректную регулярно обновляемую информацию, то они смогут давать рекомендации мамам новорожденных на этапе первых трех патронажей. Это снимет часть вопросов с участкового доктора.

Медицинская профилактика аллергии у детей затрагивает большую команду людей. Во главе угла — семья с отягощенным аллергическим анамнезом. Далее — медицинский персонал женской консультации, акушер-гинеколог и акушерки роддома, врачи-неонатологи и медицинские сестры неонатальных отделений, команда участковой службы, от слаженности и преемственности их работы зависит успех большинства профилактических мероприятий. Врач-аллерголог и врач-гастроэнтеролог компетентны в вопросах профилактики, однако в их работе профилактическая направленность не является приоритетом, большинство пациентов, попадающих на прием к этим специалистам, уже имеют выраженную клиническую картину аллергического заболевания. Мне кажется, только мультидисциплинарность и желание специалистов понимать, что есть не только лечебная, но и профилактическая тактика, будут иметь перспективы.

Наша работа на клинической базе кафедры в РНПЦ «Мать и дитя» предоставляет возможность оценивать эффективность того или иного метода профилактики, способов лечения с учетом перевода пациентов из разных родовспомогательных учреждений республики. Мы отметили, что если не освежать информацию по профилактике аллергии у медицинского персонала с определенной регулярностью, то много работающий доктор перестает уделять этому внимание. На мой взгляд, именно на сотрудников, имеющих ученые степени и звания, должна возлагаться работа над постоянным повышением и обновлением уровня знаний среди активно работающих в практическом здравоохранении медиков, а также на студентов старших курсов медицинских вузов. Еще в 2000 г. доцент нашей кафедры Г. Ф. Елиневская впервые издала методическое пособие по токсической эритеме у новорожденных, где много и подробно обсуждаются вопросы диагностики и клиники, дана их классификация. Практически всем студентам VI курса педиатрического факультета мы демонстрируем новорожденных с токсической эритемой, разъясняем, что это один из первых клинических маркеров формирования аллергии. Традиционно научные студенческие работы студентов-медиков нашего университета, посвященные различным аспектам аллергии у детей, занимают призовые места во время конференций и Республиканских смотров-конкурсов студенческих научных работ. И это вклад в широкую программу медицинской профилактики аллергии.

В. Ф. Жерносек:

— Отдельная категория пациентов с аллергией к белкам коровьего молока — это дети старше года. Они находятся на элиминационной диете, актуальны вопросы поддержания их нутритивного статуса. Поэтому

не надо забывать, что есть технологии и смеси для лечения детей старше года, которые страдают аллергией на белок коровьего молока. К сожалению, количество таких пациентов растет. Лечение остается очень сложным.

Н. Г. Приймак, ведущий специалист фирмы Nestle Health Science:

— Мы много общаемся с практикующими докторами и видим актуальность тех проблем, которые сегодня озвучили, но также получаем от них множество вопросов. Наиболее часто задаваемый касается стоимости гидролизатов любой компании. Смеси на основе полного гидролиза не являются заменителями грудного молока. Это смеси для лечебного питания детей, которые могут быть использованы в качестве единственного источника питания. Глубокие гидролизаты не могут быть сопоставимы по стоимости с заменителями грудного молока, поскольку очень сложны в производстве.

Хочу напомнить, что на сегодняшний день у компании «Nestle» есть полный портфель смесей для диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока под брендом «Алфаре». Он включает смесь «Алфаре», применяемую при гастроинтестинальных проявлениях АБКМ, «Алфаре Аллерджи» для кожных проявлений аллергии и смесь на основе свободных аминокислот для тяжелых случаев пищевой непереносимости «Алфаре Амино».

В. Ф. Жерносек:

— Подведем итоги круглого стола. Итак, информированность наших медицинских работников об аллергии достаточно хорошая. Другое дело, что есть некая боязнь назначения лечебных продуктов в силу их высокой стоимости. В таких случаях необходимо опираться на клинический протокол, который снимает то напряжение, которое испытывает доктор. Не стоит забывать, что медицинские сестры также дают советы по питанию ребенка. Нужна правильная работа в команде «участковый педиатр — участковая медицинская сестра». Поэтому должны быть инициированы образовательные программы или изданы информационные материалы по аллергии к белкам коровьего молока для средних медицинских работников. Необходимо также сделать акцент на повышении уровня знаний родителей. Есть потребность в создании надежного источника информации в виде

образовательного ресурса, где грамотно, научно обоснованно, кратко и доступно будут изложены проблемы аллергии к белкам коровьего молока у детей. Сложность данной проблемы заключается в ее многоликости. И одному дерматологу, гастроэнтерологу или инфекционисту сложно вести таких пациентов. Необходим комплексный, мультидисциплинарный подход. Сложные пациенты подлежат лечению у врача-специалиста. Но большинство детей с пищевой аллергией должны вести врачи-педиатры. В консультации у специалистов нуждаются те пациенты, которые не отвечают на первичную диетотерапию. Тогда необходим подбор индивидуальных продуктов питания и решение вопроса о необходимости перевода ребенка на аминокислотные смеси. Это действительно ответственное решение в силу высокой цены на такие продукты. С трудностями, которые возникают при переводе ребенка на лечебную смесь, не всегда может справиться врач-педиатр. В таких случаях целесообразна консультация специалиста. Для ориентира можно предложить простую последовательность действий педиатра при наличии у ребенка аллергии на коровье молоко. Так, при отсутствии гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии необходима смесь на основе полного гидролиза белков коровьего молока с лактозой, при наличии гастроинтестинальных проявлений — старт со смеси с полным гидролизом белков коровьего молока без лактозы. При непереносимости полногидролизных необходим перевод на аминокислотные смеси. При тяжелых полиорганных проявлениях аллергии на коровье молоко и анафилаксии на него — старт с аминокислотных формул. Стартовый продукт должен даваться, как правило, не менее 6 мес. При ремиссии аллергического заболевания, обусловленной аллергией на белки коровьего молока, осуществляется постепенный с временным шагом в 1—3 мес последовательный перевод на полногидролизные формулы, затем на смеси на основе частичного гидролиза, кисломолочные формулы, цельное коровье молоко. Расширение диеты осуществляется при сохранении ремиссии аллергического заболевания.

Подготовила М. Елистратова.
Фото автора.

В материале круглого стола журнала «Здравоохранение» № 10 за 2016 г. на странице 62 в выступлении Л. Г. Карпишевича — главного врача филиала «Санаторий Радон» допущена неточность. Вместо слова «необходимо» должно стоять слово «нельзя». Текст следует читать: «Нельзя бурить дополнительные эксплуатационные или разведочные скважины, потому что мы можем потерять это уникальное месторождение».



А. И. РОЛЕВИЧ

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ СХЕМ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ БЕЗ МЫШЕЧНОЙ ИНВАЗИИ

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

Цель исследования. Внешняя валидация трех прогностических классификаций рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ): Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC-1), Испанской группы по онкологической урологии (CUETO) и разработанной на пациентах, получавших поддерживающую иммунотерапию БЦЖ (EORTC-2).

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы результаты наблюдения за пациентами с первичным или рецидивным РМПБМИ, пролеченными с использованием трансуретральной резекции с или без интратрипузырной терапии в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова с 2004 г. по 2012 г. и с доступными данными наблюдения в течение не менее 1 года. В исследование включен 921 пациент. Рассчитаны 1- и 5-летний показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования в группах риска по трем классификациям, построены калибровочные графики. Рассчитаны индексы конкордантности и разделения в основной группе пациентов и подгруппах в зависимости от полученного лечения.

Результаты. Классификация EORTC-1 значительно переоценивала 1-летние риски рецидива и 5-летние в группах промежуточного, неблагоприятного и крайне неблагоприятного прогнозов. Классификации EORTC-2 и CUETO лучше предсказывали 1-летний риск рецидива, однако существенно недооценивали 5-летний в большинстве прогностических групп. Все классификации демонстрировали плохую калибровку 1-летнего риска прогрессирования и значительно лучшую 5-летнего риска этого события. В целом классификация EORTC-1 лучше распределяла пациентов по риску рецидива, в то время как по риску прогрессирования лучшие показатели С-индекса отмечены у классификации CUETO. Среди классификаций, оценивающих риск рецидива, прогностический индекс разделения был наивысшим у EORTC-1, лучшим разделением по риску прогрессирования обладала классификация EORTC-2.

Заключение. Получены низкие показатели существующих прогностических классификаций в предсказании рецидива и умеренные — в предсказании прогрессирования. Для использования в рутинной клинической практике требуется модификация существующих методов прогнозирования при РМПБМИ.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря без мышечной инвазии, прогностическая классификация, рецидив, прогрессирование, оценка риска.

EXTERNAL VALIDATION OF PROGNOSTIC SCHEMES IN NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER PATIENTS

Objective. External validation of three prognostic classifications of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-1), the Spanish Group for Oncological Urology (CUETO) and the scheme developed on patients receiving maintenance BCG immunotherapy (EORTC-2).

Materials and methods. We analyzed retrospectively the treatment results of patients with primary or recurrent NMIBC managed at our center from 2004 to 2012 by transurethral resection with or without intravesical therapy with available follow up data for at least 1 year. Totally, 921 patients were included in the study. One and 5-year recurrence and progression free survival estimates within the risk groups by all three classifications were calculated and calibration plots were constructed. Concordance and prognostic separation indices were calculated for the total cohort and for the sub-groups of patients depending on the treatment received.

Results. The EORTC-1 classification overestimated evidently the 1-year and the 5-year risks of recurrence in the intermediate and high risk groups. EORTC-2 and CUETO classifications predicted the 1-year risk of recurrence better underestimating the 5-year risk significantly. Each classification showed poor calibration of the 1-year risk of progression and a significantly better performance for the 5-year risk of the event. In general, the EORTC-1 classification distributed the patients to the recurrence risk groups. In general, the EORTC-1 classification better distributed patients to recurrence risk groups while the CUETO classification was better for distributing among the progression risk groups. Among the recurrence risk classifications, the prognostic separation index was the highest in the EORTC-1 tables and the best separation for progression demonstrated the EORTC-2 classification.

Conclusion. Our study showed the existing prognostic classifications low performance in predicting recurrence and a moderate one in predicting the NMIBC progression. For using in the routine clinical practice, the existing methods of the NMIBC outcome prediction require modification.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, prognostic classification, recurrence, progression, risk estimation.

HEALTHCARE. 2016; 11: 68—78.

EXTERNAL VALIDATION OF PROGNOSTIC SCHEMES IN NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER PATIENTS

A. I. Rolevich

Рак мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) является наиболее частой формой рака мочевого пузыря, достигая 55—80% от всех впервые выявленных случаев данной патологии [1]. Несмотря на благоприятный прогноз при РМПБМИ, после радикального лечения до 70% опухолей рецидивируют, 15—30% прогрессируют в мышечно-инвазивный рак [2]. Для профилактики рецидивов и, в меньшей степени, прогрессирования РМПБМИ используется ряд подходов, включающих проведение трансуретральной резекции (ТУР) под контролем фотодинамической терапии (ФДТ) [3] и внутрипузырные инстилляции химиопрепаратов или вакцины бациллы Кальметта — Герена (БЦЖ) [4]. Основным условием для определения показаний для этих воздействий является точная оценка риска рецидива и прогрессирования в каждом случае и назначение адъювантной терапии при высоком риске рецидива или прогрессирования [5].

Для оценки ближайшего и отдаленного риска рецидива и прогрессирования предложены несколько классификаций: классификация Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC-1) [6], Испанской группы по онкологической урологии (CUETO) [7], прогностическая схема, основанная на анализе факторов прогноза у пациентов из двух протоколов EORTC (30911 и 30962), получавших поддерживающую иммунотерапию БЦЖ (EORTC-2) [8]. Данные классификации стали стандартными методами оценки прогноза у пациентов с РМПБМИ после макроскопически полной ТУР (EORTC-1), при проведении внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ (CUETO) и при использовании длительных поддерживающих курсов последней (EORTC-2) [5]. Тем не менее только некоторые схемы подверглись внешней валидации, и ни одна из них не была валидирована на пациентах, леченных в Беларуси, что делает рутинное использование данных классификаций в отечественной практике недостаточно обоснованным.

Целью данного исследования является проверка трех вышеуказанных классификаций на большой когорте пациентов с РМПБМИ, леченных на базе РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова с использованием ТУР с или без различных дополнительных воздействий.

Материал и методы

Для анализа использовали ретроспективную базу данных, содержащую все случаи ле-

чения пациентов с первичным или рецидивным РМПБМИ с использованием ТУР в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова с 2004 г. по 2013 г. Из анализа исключены все случаи не радикального лечения, выполнения цистэктомии или нестандартного лечения (ФДТ), с наличием подтвержденной мышечно-инвазивной опухоли, в том числе в анамнезе, с отсутствием гистологической верификации опухоли или непременно-клеточным морфологическим типом и синхронными или предшествующими ТУР опухолями верхних мочевых путей. Кроме того, исключены все случаи карциномы *in situ* (CIS) без сопутствующих папиллярных опухолей и случаи без доступных данных о наблюдении. Всего в соответствии с вышеперечисленными критериями отобраны 1140 случаев лечения 921 пациента. Для окончательного анализа из 372 случаев неоднократного лечения 153 пациентов случайным образом отобрано по 1 случаю на каждого пациента, в результате чего в базе данных остался 921 случай. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Всем пациентам на 1-м этапе выполняли макроскопически полную ТУР, как рекомендовано в международных документах [5]. У 173 (19%) пациентов вмешательство проводилось под контролем фотодинамической диагностики (ФДД), оно включало предоперационную инстилляцию раствора аминолевулиновой кислоты («Аламин», НПЦ «ХимФармСинтез») и дополнительное выполнение цистоскопии в синем свете для выявления субклинических опухолей в мочевом пузыре (см. табл. 1). У 160 (17%) пациентов выполнена однократная инстилляцией раствора 50 мг доксорубицина в течение 6 ч после ТУР. Решение о проведении вышеуказанных мероприятий принималось либо случайно в ходе проведения рандомизированного исследования на базе учреждения, либо лечащим врачом/хирургом.

У 82 (9%) пациентов по решению лечащего врача с учетом клинических и патоморфологических данных выполнили повторную ТУР через 2—6 нед после первичной, включавшую резекцию остаточных опухолей (при их наличии) и ре-резекцию зоны предыдущей ТУР. При обнаружении мышечно-инвазивной опухоли такого пациента исключали из последующего анализа, выявление неинвазивного рака не учитывалось как рецидив.

Таблица 1

Характеристика пациентов в исследуемой когорте и когортах, использованных для разработок прогностических классификаций

Признак	Настоящее исследование, абс. (%)	EORTC-1*, абс. (%)	CUETO*, абс. (%)	EORTC-2*†, абс. (%)
Пол:				
женский	195 (21,2)	515 (19,8)	НИ	199 (16,9)
мужской	726 (78,8)	2044 (78,7)	НИ	979 (83,1)
Возраст:				
≤60 лет	300 (32,6)	859 (33,1)	404 (31,2)	333 (28,3)
61—70 лет	270 (29,3)	890 (34,3)	487 (37,6)	397 (33,7)
71—80 лет	285 (30,9)	690 (26,6)	367 (28,3)	393 (33,4)
>80 лет	66 (7,2)	118 (4,5)	38 (2,9)	55 (4,7)
Частота рецидивов:				
первичные	666 (72,3)	1405 (54,1)	864 (66,7)	635 (53,9)
>1 рец. / год	180 (19,5)	505 (19,5)	432 (33,3)‡	220 (18,7)
<1 рец. / год	75 (8,1)	654 (24,8)		297 (25,2)
Мультифокальность:				
одиночная	395 (42,9)	1465 (56,4)	639 (49,3)	175 (14,9)
2—7	407 (44,2)	836 (32,2)	542 (41,9)	953 (80,9)
8 и более	119 (12,9)	255 (9,8)	115 (8,9)	50 (4,2)
Размер в наибольшем измерении:				
<1 см	94 (10,2)	920 (35,4)	343 (26,5)	517 (43,9)
1—3 см	527 (57,2)	1167 (45,0)	347 (26,8)	354 (30,1)
≥3 см	300 (32,6)	464 (17,9)	593 (45,8)	247 (21,0)
Категория pT:				
Tа	384 (41,7)	1451 (55,9)	251 (19,4)	807 (68,5)
T1	537 (58,3)	1108 (42,7)	1001 (77,2)	370 (31,4)
Сопутствующая CIS:				
нет	912 (99,0)	2440 (94,0)	1162 (89,7)	1178 (100)
да	9 (1,0)	113 (4,4)	134 (10,3)§	0 (0)
Степень злокачественности:				
G1	588 (63,8)	1121 (43,2)	197 (15,2)	389 (33,0)
G2	282 (30,6)	1139 (43,9)	750 (57,9)	506 (43,0)
G3	51 (5,5)	271 (10,4)	305 (23,5)	280 (23,8)
Дополнительные воздействия:				
ФДД	173 (18,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ранняя однократная инстилляция	160 (17,4)	НИ (< 10)	0 (0)	0 (0)
внутрипузырная терапия:	192 (20,9)	2035 (78,4)**	1296 (100)	1178 (100)
БЦЖ	184 (20,0)	НИ	1296 (100)	1178 (100)
химиотерапия	8 (0,9)	НИ	193 (14,9)***	0 (0)
повторная ТУР	82 (8,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание: БЦЖ — Бацилла Кальметта — Герена; НИ — нет информации; * количество случаев с неизвестным признаком не показана; † количество случаев в тренировочной когорте; ‡ всего рецидивных; § включая 44 пациента с изолированной CIS; ** включая раннюю однократную инстилляцию химиопрепарата и повторные инстилляции БЦЖ (≤171 пациентов) и химиопрепаратов; *** в комбинации с БЦЖ.

Курс адъювантной внутрипузырной иммунотерапии проведен у 184 (20%) и 8 (1%) пациентов соответственно. Иммунотерапия в подавляющем большинстве случаев включала 6-недельный курс БЦЖ («Имурон», ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи») без поддерживающих инстилляций.

Наблюдение за пациентами включало цистоскопию или УЗИ и в большинстве случаев проводилось по месту жительства. В исследование были отобраны только те лица, в медицин-

ской документации которых имелись данные о состоянии мочевого пузыря, либо у которых получены сведения об обследовании по месту жительства, либо у которых осуществлялась контрольная цистоскопия после активного вызова в РНПЦ ОМР.

Рецидивом считали появление гистологически верифицированной опухоли в мочевом пузыре или простатической уретре. Прогрессирование устанавливалось в случае развития мышечно-инвазивной опухоли в мочевом

пузыре или простатической уретре либо появления регионарных или отдаленных метастазов.

Значения основных прогностических факторов были категоризированы и переведены в баллы в соответствии с оригинальными публикациями [6—8], рассчитаны суммы баллов, классифицированные в четыре группы риска для каждой из трех классификаций. Рассчитаны 1- и 5-летний показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования в группах риска во всем трем классификациям по методу Каплана — Мейера, построены калибровочные графики, демонстрирующие соотношение показателей наблюдаемого риска рецидива/прогрессирования (по оси ординат) и предсказанного на основании классификации (по оси абсцисс).

Рассчитан показатель индекса конкордантности Harrell (C-индекс) для каждой классификации с использованием как всей когорты пациентов, так и подгрупп, оперированных с или без использования ФДД, а также с или без использования адъювантной иммунотерапии БЦЖ. C-индекс оценивается как площадь под кривой ROC-анализа и показывает вероятность соответствия между предсказанным и наблюдаемым результатами, то есть насколько хорошо изучаемая модель способна различить варианты прогноза у исследуемых пациентов [9]. Так, если показатель C-индекса 0,5 указывает на отсутствие предсказательной способности (равноценно случайному угадыванию), то C-индекс, равный 1, отражает идеальную предсказательную способность модели.

Также рассчитаны показатели прогностического индекса разделения (D-индекс), предложенного P. Royston и W. Sauerbrei [10], демонстрирующего насколько хорошо разделяется вероятность неблагоприятного исхода в различных прогностических группах. Проанализирована наполняемость различных групп риска по каждой классификации, проведен мультивариантный анализ Кокса, учитывающий все факторы, фигурирующие в изучаемых классификациях, с включением показателей, характеризующих лечение пациентов.

Расчеты проводились с использованием статистического пакета SPSS v21.0. («Armonk», NY) и модуля «Survcomp» свободной программной среды R [11].

Результаты и обсуждение

Медиана наблюдения составила 45,8 мес. Зарегистрированы 344 (37,4%) случая рецидивов и 95 (10,3%) — прогрессирования. Показатели 1- и 5-летней безрецидивной выживаемости и 1- и 5-летней выживаемости до прогрессирования для всей когорты составили соответственно 86,7% (95% доверительный интервал (ДИ) — (84,3—89,1) и 55,1% (95% ДИ — (51,0—59,2) и 97,6% (95% ДИ — (96,6—98,6) и 86,6% (95% ДИ — (83,7—89,5) соответственно.

Сравнительная характеристика анализируемой когорты пациентов и групп пациентов, для которых были построены классификации РМПБМИ, представлена в табл. 1. Хорошо видно, что анализируемая когорта значительно отличалась от опубликованных серий меньшей частотой рецидивных опухолей (EORTC-1 и 2), большим количеством одиночных опухолей (EORTC-2), большим размером опухоли (EORTC-1 и 2), меньшим количеством опухолей T_a (CUETO), сопутствующей CIS (CUETO) и низкодифференцированных опухолей (CUETO, EORTC-2). Однако основные отличия анализируемых когорт приходились на лечение. Так, ни в одном из опубликованных исследований пациентам не выполнялась ТУР под контролем ФДД или повторная ТУР. В анализе EORTC-1 внутривезикулярную терапию получали 78% пациентов, в том числе менее 10% в форме однократной послеоперационной инстилляции и примерно столько же в форме БЦЖ. Все пациенты из CUETO и EORTC-2 получали иммунотерапию БЦЖ: 12 инстилляций в течение 5—6 мес в протоколах CUETO и в течение 1—3 лет в протоколах EORTC.

Соотношение предсказанной и наблюдаемой вероятности рецидива и прогрессирования для всех трех классификаций графически представлено на калибровочных графиках (рис. 1, 2) и отражено в табл. 2. При анализе соотношения риска рецидива видно, что классификация EORTC-1 значительно переоценивала 1- и 5-летний риски в группах промежуточного, неблагоприятного и крайне неблагоприятного прогнозов (рис. 1, а, г). Классификации EORTC-2 (рис. 1, в, е) и CUETO (рис. 1, б, д) лучше предсказывали 1-летний риск рецидива, однако существенно недооценивали 5-летний риск рецидива в большинстве прогностических групп.

Что касается риска прогрессирования, все классификации демонстрировали плохую ка-

Таблица 2

Сравнение наблюдаемого и предсказанного риска рецидива и прогрессирования на основании таблиц прогностических классификаций

Используемая классификация	Исследуемая когорта				Оригинальная публикация			
	низкий риск	промежуточный риск	высокий риск	крайне высокий риск	низкий риск	промежуточный риск	высокий риск	крайне высокий риск
1-летний риск рецидива (95% ДИ)								
EORTC-1	4 (0—8)	9 (6—12)	15 (12—19)	31 (20—41)	15 (10—19)	24 (21—26)	38 (35—41)	61 (55—67)
CUETO	10 (7—12)	13 (8—18)	23 (16—30)	24 (7—41)	8 (6—11)	12 (8—16)	25 (20—31)	42 (28—56)
EORTC-2	11 (8—13)	15 (10—19)	21 (9—33)	34 (17—51)	11 (8—14)	21 (14—27)	24 (17—31)	31 (20—42)
5-летний риск рецидива (95% ДИ)								
EORTC-1	28 (17—39)	34 (28—41)	55 (48—61)	65 (51—78)	31 (24—37)	46 (42—49)	62 (58—65)	78 (73—84)
CUETO	38 (33—44)	51 (42—60)	57 (47—67)	67 (44—90)	21 (17—25)	36 (29—42)	48 (41—55)	68 (54—82)
EORTC-2	43 (38—48)	46 (38—54)	49 (31—67)	79 (59—100)	26 (22—30)	32 (24—40)	40 (31—48)	55 (43—68)
1-летний риск прогрессирования (95% ДИ)								
EORTC-1	0	1,2 (0—2,4)	4 (2—6)	0	0,2 (0—1)	1 (0,4—1,6)	5 (4—7)	17 (10—24)
CUETO	10 (7—12)	13 (8—18)	23 (16—30)	24 (7—41)	1,2 (0,2—2)	3 (1—5)	6 (3—8)	14 (7—1)
EORTC-2	0	2 (1—4)	5 (2—9)	3 (0—9)	0 (1—1)	3 (1—4)	4 (1—6)	11 (7—15)
5-летний риск прогрессирования (95% ДИ)								
EORTC-1	1 (0—4)	11 (6—15)	18 (13—22)	37 (14—61)	1 (0—2)	6 (5—8)	17 (14—20)	45 (35—55)
CUETO	38 (33—44)	51 (42—60)	57 (47—67)	67 (44—90)	4 (2—6)	12 (8—6)	21 (16—27)	34 (23—44)
EORTC-2	6 (2—10)	12 (8—17)	20 (13—28)	42 (23—61)	2 (1—4)	7 (4—10)	15 (10—21)	19 (14—24)

лировку 1-летнего риска (см. рис. 2, а, б, в) и значительно лучшую — 5-летнего риска (см. рис. 2, г, д, е). Тем не менее модель EORTC-1 существенно недооценивала риск прогрессирования в группе промежуточного прогноза (см. рис. 2, г), модель CUETO — в группе благоприятного (см. рис. 2, д) и EORTC-2 — в группах промежуточного и крайне неблагоприятного прогноза (см. рис. 2, е).

Полученные в настоящем исследовании значения индексов конкордантности сходны с таковыми в оригинальных публикациях (табл. 3). В целом классификация EORTC-1 лучше распределяла пациентов по риску рецидива, в то время как по риску прогрессирования лучшие показатели С-индекса были у классификации CUETO. Индексы конкордантности в отношении риска рецидива существенно не различались в подгруппах с или без БЦЖ, однако проведение иммунотерапии было связано с улучшением индексов классификаций, распределяю-

щих пациентов по риску прогрессирования. Проведение ТУР под контролем ФДД было связано с уменьшением значений индексов как для риска рецидива, так и для риска прогрессирования.

Среди классификаций, оценивающих риск рецидива, прогностический индекс разделения был наивысшим у EORTC-1, лучшим разделением по риску прогрессирования обладала классификация EORTC-2 (табл. 4).

Известно, что РМПБМИ является крайне гетерогенным заболеванием по прогнозу. Это имеет прямое отношение к тактике лечения, поскольку при благоприятном прогнозе достаточно выполнения только эндоскопического лечения, тогда как при неблагоприятном требуется интенсивная и длительная профилактика рецидивов и прогрессирования с использованием вакцины БЦЖ. Хотя попытки выделения групп риска предпринимались с 1980-х годов [12—14], впервые систематическое разделение

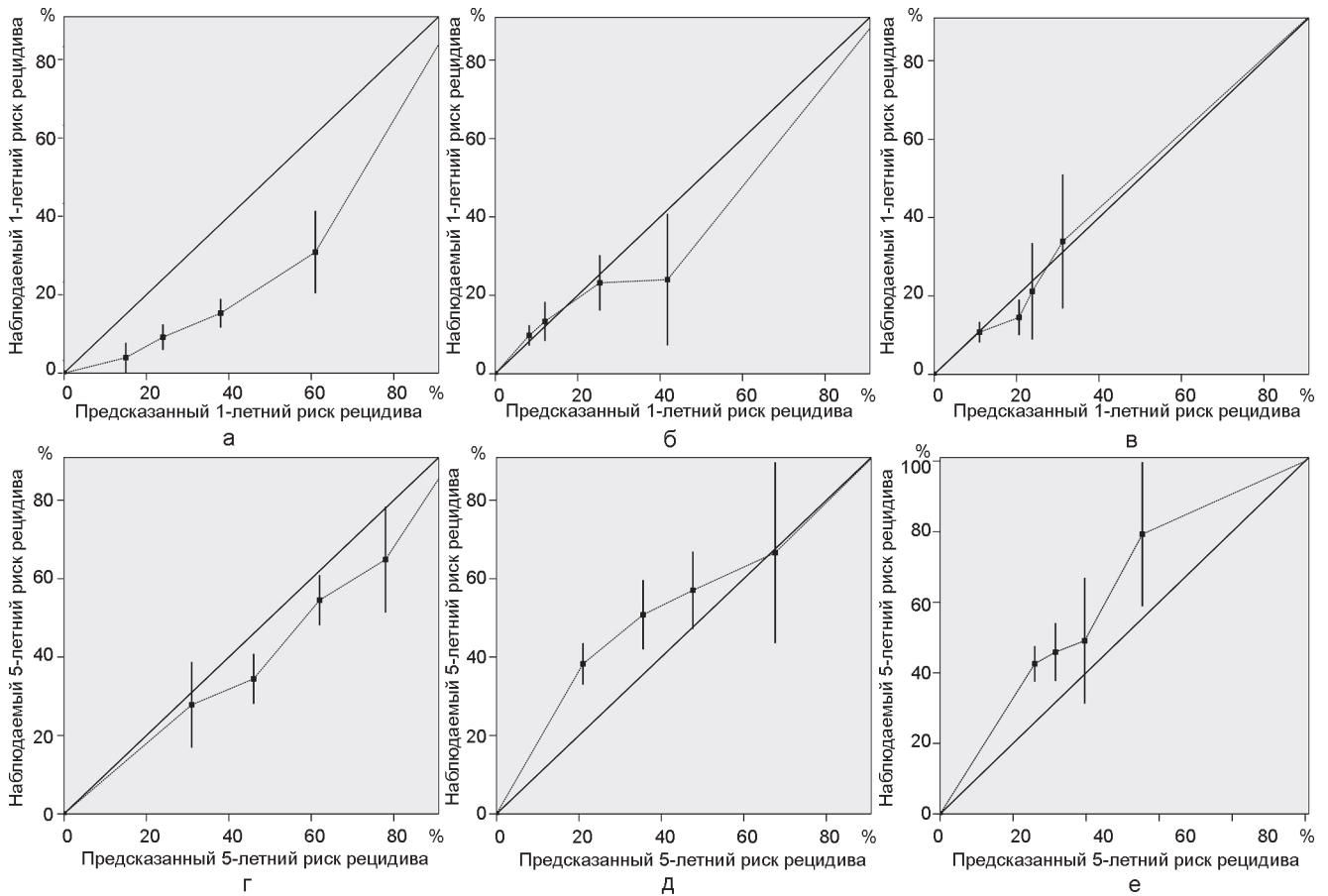


Рис. 1. Калибровочные графики для оценки 1- и 5-летнего риска рецидива при помощи моделей EORTC-1 (а, г), CUETO (б, д) и EORTC-2 (в, е) в исследуемой когорте пациентов

большой когорты пациентов с РМПБМИ на группы в зависимости от риска рецидива, прогрессирования и раково-специфической смертности было предпринято в 2011 г. F. Millan-Rodriguez и соавт. [15]. Авторы провели мультивариантный анализ факторов прогноза у 1529 пациентов с первичным РМПБМИ и распределили их на 3 группы риска. Факторами риска рецидива оказались мультифокальность, размер опухоли, наличие CIS и лечение с использованием БЦЖ, факторами риска прогрессирования — низкая дифференцировка опухоли, мультифокальность, размер опухоли более 3 см, CIS и БЦЖ, факторами риска смертности — низкая дифференцировка и наличие CIS.

В 2006 г. группа исследователей EORTC представила балльную систему подсчета риска рецидива и прогрессирования и таблицы, распределяющие пациентов в зависимости от полученной суммы баллов в определенную группу риска [6]. Исследование проведено с участием 2596 пациентов с первичным или рецидивным РМПБМИ, включенных в семь прото-

колов EORTC. Система подсчета баллов основывалась на оценке 6 клинических и патоморфологических факторов: стадия опухоли, степень дифференцировки, количество опухолей, их наибольший размер, наличие сопутствующей CIS и предыдущая частота рецидивирования опухоли. К сожалению, применимость данных таблиц была ограничена небольшим числом пациентов, получавших БЦЖ (7%) и однократную инстилляцию химиопрепарата (менее 10%), а также отсутствием выполнения повторной TUR.

Низкая частота проведения иммунотерапии БЦЖ являлась основным аргументом критики таблиц EORTC, поскольку данное воздействие существенно влияет на результаты лечения данной категории пациентов и считается стандартным методом терапии у лиц с промежуточным и высоким риском [5]. Так, исследователи из испанской группы CUETO применили таблицы к когорте из 1062 пациентов, леченных с использованием БЦЖ, и выявили значительную переоценку риска рецидива и прогрессирова-

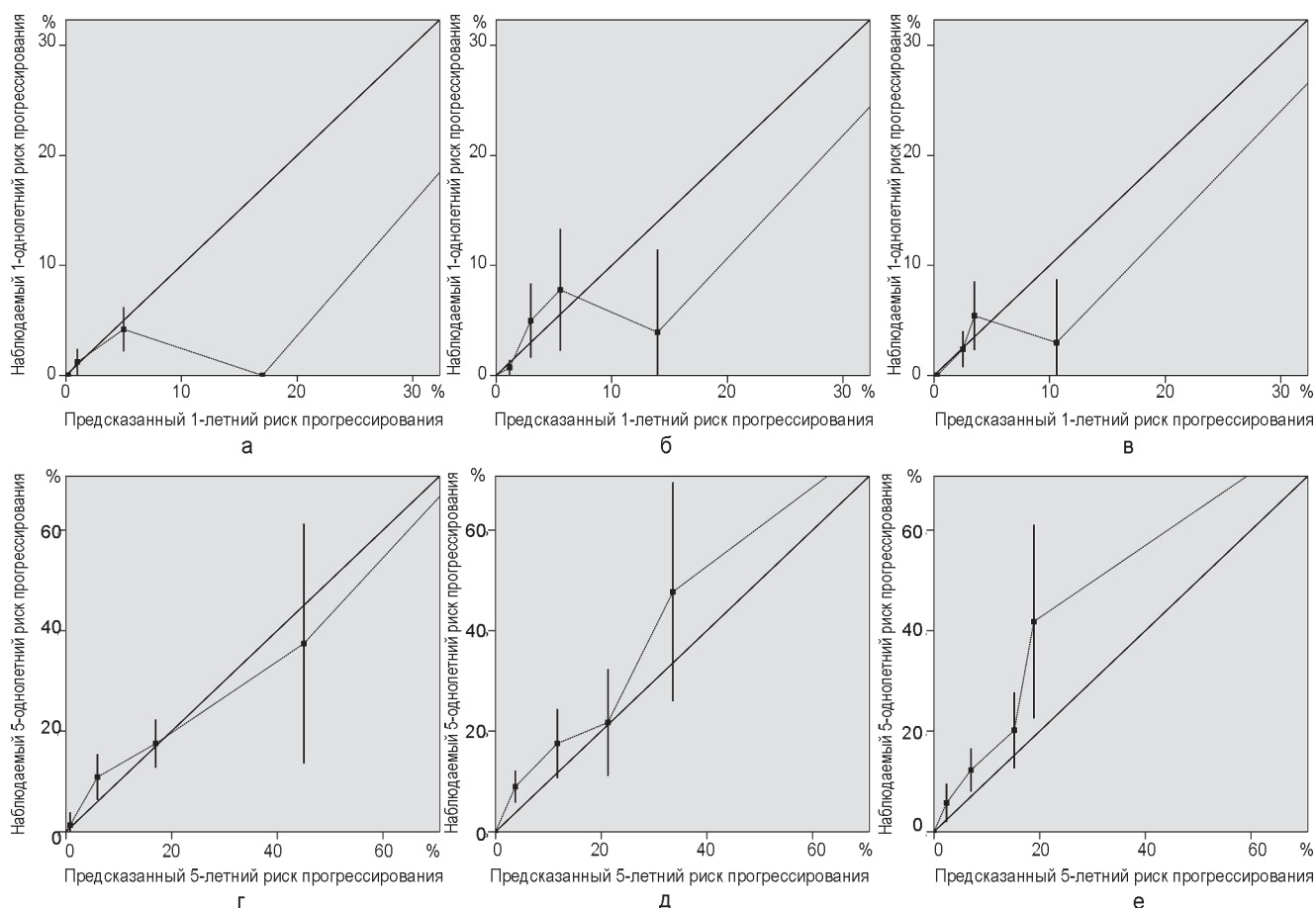


Рис. 2. Калибровочные графики для оценки 1- и 5-летнего риска прогрессирования при помощи моделей EORTC-1 (а, г), CUETO (б, д) и EORTC-2 (в, е) в исследуемой когорте пациентов

ния, а также уменьшение дискриминантных возможностей таблиц при оценке риска прогрессирования [16]. С целью коррекции возможных неточностей классификации EORTC-1, связанных с отсутствием проведения БЦЖ, CUETO разработала свою прогностическую классификацию на 1062 пациентах, леченных с использованием не менее 12 инстилляций БЦЖ в те-

чение 5—6 мес после ТУР [7]. Определение риска было основано на установлении 7 факторов: возраст, пол, рецидивирование, количество опухолей, стадия, степень дифференцировки и наличие сопутствующей CIS. Недостатком данной работы было отсутствие таких стандартных вмешательств, как однократная ранняя инстиляция химиопрепарата, повторная ТУР

Таблица 3

Сравнение индекса конкордантности для трех прогностических классификаций в общей когорте пациентов и различных подгруппах

Подгруппа	Индекс конкордантности для риска рецидива			Индекс конкордантности для риска прогрессирования			
	EORTC-1	CUETO	EORTC-2	EORTC-1	CUETO	EORTC-2	
Оригинальное исследование	0,660/0,660*	0,636/0,644*	0,59/0,56**	0,740/0,750*	0,687/0,700*	0,72/0,64**	
Внешняя валидация:	на всей когорте						
	с БЦЖ	0,665	0,626	0,583	0,763	0,776	0,741
	без БЦЖ	0,677	0,627	0,576	0,865	0,827	0,789
	с ФДД	0,682	0,632	0,598	0,732	0,748	0,711
	без ФДД	0,624	0,518	0,567	0,780	0,589	0,626
	0,671	0,638	0,586	0,764	0,787	0,744	

*Показатели для 1- и 5-летнего рисков соответственно.

**Показатели для тренировочной и валидирующей когорт соответственно.

Таблица 4

Сравнение прогностического индекса разделения для трех классификаций в общей когорте пациентов и различных подгруппах

Подгруппа	Индекс разделения для риска рецидива			Индекс разделения для риска прогрессирования		
	EORTC-1	CUETO	EORTC-2	EORTC-1	CUETO	EORTC-2
Вся когорта	1,85	1,62	1,36	2,59	3,06	3,13
В подгруппе с БЦЖ	1,71	1,40	1,47	5,53	5,31	4,80
без БЦЖ	2,00	1,73	1,37	2,20	2,57	2,63
с ФДД	1,41	1,07	1,12	2,60	2,03	2,75
без ФДД	1,95	1,72	1,41	2,73	3,40	3,24

и поддерживающая иммунотерапия БЦЖ, которые могли повлиять на результаты лечения в исследуемой когорте пациентов.

Однако с ростом доказательной базы о преимуществах проведения длительных поддерживающих курсов БЦЖ классификация CUETO также стала подвергаться критике, поскольку пациенты, с участием которых она была разработана, получали всего 12 инстилляций за полгода вместо 15—27 инстилляций в течение 1—3 лет, считавшихся более адекватным лечением [17]. Поэтому исследователи из EORTC разработали новые таблицы на основании анализа результатов лечения пациентов, получавших 1—3-летние поддерживающие курсы БЦЖ в двух крупных протоколах (30911 и 30962) [8]. В этом исследовании впервые установлено различие между ранним рецидивом в результате неполной резекции опухоли и поздним — у пациентов с негативной первой цистоскопией, а также впервые были оценены прогностические факторы общей и скорректированной выживаемости. Наиболее важными прогностическими факторами раннего рецидива были предыдущая частота рецидивов, количество опухолей и степень дифференцировки опухоли, позднего — только два первых фактора. Самыми значимыми факторами прогрессирования и скорректированной выживаемости являются стадия и степень дифференцировки опухоли. Что касается общей выживаемости, то на нее влияли возраст и степень дифференцировки опухоли [8].

Ряд исследований посвящены внешней валидации разработанных классификаций (табл. 5). Так, K. W. Seo и соавт. применили классификацию EORTC-1 к 251 пациенту с РМПБМИ (Корея) и показали хорошую дискриминацию по прогнозу, но переоценку риска рецидива в группе промежуточного прогноза [18]. J. Fernandez-Gomez и соавт. продемонстриро-

вали значительную переоценку риска рецидива и прогрессирования для таблиц EORTC-1 [16]. V. Hernandez и соавт. на когорте из 417 пациентов при длительности наблюдения 59 мес валидировали и показали хорошую калибровку таблиц EORTC-1 по оценке риска рецидива [19]. Напротив, R. Pillai и соавт., применив таблицы EORTC-1 к когорте из 109 пациентов с РМПБМИ, обнаружили значительную переоценку 1- и 5-летнего рисков рецидива и рисков прогрессирования в подгруппе с неблагоприятным прогнозом [20]. H. M. Rosevear и соавт. применили схему CUETO к данным из американского мультицентрового исследования II фазы по оценке эффективности комбинации БЦЖ и интерферона у пациентов с РМПБМИ, включавшего 718 пациентов, и показали, что классификация хорошо стратифицировала пациентов по риску рецидива [21]. S. Sakano и соавт. валидировали таблицы EORTC-1 на мультицентровой когорте пациентов из Японии и, несмотря на хорошую дискриминацию по риску рецидивов, продемонстрировали необходимость модификации таблиц, поскольку они обеспечивали слишком малое количество пациентов с благоприятным прогнозом [22]. V. M. Altieri и соавт. на 259 пациентах показали одинаковое распределение пациентов по прогнозу по сравнению с оригинальной публикацией таблиц EORTC-1 [23]. E. Xylinas и соавт. предприняли наиболее масштабную попытку калибровки и валидации таблиц EORTC-1 и CUETO на мультицентровой когорте из 4689 пациентов с РМПБМИ [24]. Авторы обнаружили, что обе модели обладали плохой дискриминантной способностью в предсказании рецидива (C-индексы 0,597 и 0,523 соответственно) и прогрессирования (C-индексы 0,662 и 0,616 соответственно). Обе модели переоценивали риск прогрессирования заболевания, особенно у пациентов с неблагоприятным прогнозом, что также

Таблица 5

Исследования по внешней валидации прогностических классификаций

Автор, ссылка, страна	N (медиана наблюдения)	Оцениваемая классификация	Результат
K. W. Seo, et al. [18], Корея	251 (69 мес)	EORTC-1: рецидивы, прогрессирование	Хорошая стратификация по прогнозу, переоценка риска рецидива в группе промежуточного прогноза
J. Fernandez-Gomez, et al. [16], Испания	1062 (69 мес)	EORTC-1: рецидивы, прогрессирование	Переоценка риска рецидива и прогрессирования, хуже дискриминация прогрессирования
V. Hernandez, et al. [19], Испания	417 (59 мес)	EORTC-1: рецидивы, прогрессирование	Точное предсказание течения заболевания
R. Pillai, et al. [20], Великобритания	109 (5 лет)	EORTC-1: рецидивы, прогрессирование	Переоценка риска рецидива во всех подгруппах и прогрессирования в подгруппах с неблагоприятным и промежуточным прогнозом. С-индекс для 1- и 5 летнего риска рецидива и прогрессирования 62%, 63%, 65 и 67% соответственно
H. M. Rosevear, et al. [21], США	718 (24 мес)	CUETO: рецидивы	Хорошая стратификация по прогнозу
S. Sakano, et al. [22], Япония	592 (37 мес)	EORTC-1: рецидивы	Хорошая стратификация по прогнозу, но обеспечивает малое количество пациентов в группе благоприятного прогноза, нуждается в модификации
V. M. Altieri, et al. [23], Италия	259 (72 мес)	EORTC-1: рецидивы, прогрессирование	Хорошая калибровка и стратификация по прогнозу
E. Xylinas, et al. [24], Европа и США	4689 (57 мес)	EORTC-1, CUETO: рецидивы, прогрессирование	Плохая дискриминация по рискам рецидива и прогрессирования, переоценка риска рецидива и прогрессирования в подгруппе с неблагоприятным прогнозом
T. Xu, et al. [25], Китай	363 (36 мес)	EORTC-1, CUETO: рецидивы, прогрессирование	EORTC-1 лучше стратифицировала по прогнозу, чем CUETO (С-индексы для рецидива 0,711 и 0,663, для прогрессирования — 0,768 и 0,741 соответственно)
W. Ding, et al. [26], Китай	301 (46 мес)	EORTC-1: рецидивы, прогрессирование	Хорошая стратификация по прогнозу
S. Choi, et al. [27], Корея	531 (58 мес)	EORTC-1, CUETO: рецидивы, прогрессирование	EORTC-1 и CUETO хорошо стратифицировали по прогнозу (С-индексы для рецидива 0,759 и 0,836, для прогрессирования — 0,704 и 0,745 соответственно)
R. J. Lammers, et al. [28], Нидерланды	728 (28 мес)	EORTC-1, CUETO: рецидивы, прогрессирование	EORTC-1 переоценивала, а CUETO недооценивала риск рецидива, удовлетворительное предсказание риска прогрессирования
M. M. Vedder, et al. [29], Испания, Нидерланды, Дания	1892 (74 мес)	EORTC-1, CUETO: рецидивы, прогрессирование	В целом плохая стратификация по прогнозу, EORTC-1 и CUETO лучше предсказывали прогрессирование (С-индексы 0,72—0,82), чем рецидивы (С-индексы 0,55—0,61)
W. F. Busato Junior, et al. [30], Бразилия	205 (64 мес)	EORTC-1: прогрессирование	Хорошая стратификация по прогнозу (С-индекс 0,86 и 0,78 для 1- и 5-летнего рисков соответственно), переоценка рисков прогрессирования, особенно в группе с неблагоприятным прогнозом
Настоящее исследование, Беларусь	921 (46 мес)	EORTC-1, CUETO, EORTC-2: рецидивы, прогрессирование	Плохая калибровка, EORTC-1 лучше дискриминирует по риску рецидива, CUETO — прогрессирования

касалось пациентов, леченных БЦЖ. Ряд исследований из Кореи и Китая показали применимость таблиц EORTC-1 [25—27] и CUETO [25, 27] к пациентам, леченным в этих странах, с хорошими дискриминантными показателями для обеих классификаций. Исследователи из Нидерландов оценили результаты лечения 728 пациентов из трех протоколов в зависимо-

сти от группы риска и показали некоторую переоценку риска рецидива с помощью таблиц EORTC-1 и недооценку с таблицами CUETO [28]. В крупной мультицентровой работе (Испания, Нидерланды и Дания) по валидации таблиц EORTC-1 и CUETO M. M. Vedder и соавт. выявили недостаточные способности обоих методов в предсказании рецидивов и прием-

лемую точность в предсказании прогрессирувания: индексы конкордантности для прогрессирования колебались от 0,72 до 0,82, в то время как для рецидива — от 0,55 до 0,61 [29]. И, наконец, в бразильском исследовании были показаны хорошие индексы конкордантности для распределения по рискам прогрессирувания по классификации EORTC-1 [30].

В настоящем исследовании наилучшей дискриминантной способностью в предсказании рецидива из всех оцениваемых прогностических схем обладала классификация EORTC-1, при которой C- и D-индексы были максимальными (0,665 и 1,85 соответственно). Примечательно, что дискриминантные характеристики таблиц EORTC-1 были наилучшими также в подгруппе пациентов, леченных с использованием БЦЖ, но значительно снижались при выполнении ТУР под контролем ФДД. Несмотря на то что в оригинальной публикации были получены сходные показатели C-индекса (0,660 для 1- и 5-летнего рисков рецидива), его величина относительно мала и незначительно превышает 0,5. Кроме того, в данной работе показано, что ориентироваться на величины предсказанных рисков на основании этой классификации не стоит, поскольку они существенно завышены по сравнению с наблюдаемыми.

Что касается риска прогрессирувания, то величины C-индексов существенно превосходили аналогичные показатели, рассчитанные для риска рецидива. Наивысший показатель индекса конкордантности был у классификаций CUETO и EORTC-1, в то время как лучший прогностический индекс разделения — у классификации EORTC-2. Проведение иммунотерапии БЦЖ сопровождалось повышением C- и D-индексов. Ни одна из классификаций не обладала хорошими калибровочными характеристиками в отношении предсказания 1-летнего риска прогрессирувания, а 5-летние показатели прогрессирувания более точно предсказывали EORTC-1 и CUETO.

Таким образом, существующие в настоящее время прогностические классификации обладают низкими показателями в предсказании рецидива, и умеренными — в предсказании прогрессирувания. Для использования в рутинной клинической практике требуется модификация существующих методов прогнозирования при РМПБМИ.

Контактная информация:

Ролевич Александр Игоревич.
РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.
223040, агр. Лесной, Минский р-н; e-mail:
alexander.rolевич@gmail.com.

Конфликт интересов отсутствует.

REFERENCES

1. Burger M., Catto J. W., Dalbagni G., et al. *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur. Urol.* 2013; 63(2): 234—41.
2. van Rhijn B. W., Burger M., Lotan Y., et al. *Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. Eur. Urol.* 2009; 56(3): 430—42.
3. Oude Elferink P., Witjes J. A. *Blue-light cystoscopy in the evaluation of non-muscle-invasive bladder cancer. Ther. Adv. Urol.* 2014; 6(1): 25—33.
4. Gontero P., Bohle A., Malmstrom P. U., et al. *The role of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur. Urol.* 2010; 57(3): 410—29.
5. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R., et al. *EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur. Urol.* 2013; 64(4): 639—53.
6. Sylvester R. J., van der Meijden A. P., Oosterlinck W., et al. *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta-T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur. Urol.* 2006; 49(3): 466—5.
7. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E., et al. *Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J. Urol.* 2009; 182(5): 2195—203.
8. Cambier S., Sylvester R. J., Collette L., et al. *EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1—3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. Eur. Urol.* 2016; 69(1): 60—9.
9. Harrell F. E. Jr., Lee K. L., Mark D. B. *Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat. Med.* 1996; 15(4): 361—87.
10. Royston P., Sauerbrei W. *A new measure of prognostic separation in survival data. Stat. Med.* 2004; 23(5): 723—48.
11. Schroder M. S., Culhane A. C., Quackenbush J., Haibe-Kains B. *Survcomp: an R/Bioconductor package for performance assessment and comparison of survival models. Bioinformatics.* 2011; 27(22): 3206—8.
12. Parmar M. K., Freedman L. S., Hargreave T. B., Tolley D. A. *Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). J. Urol.* 1989; 142 (2 Pt 1): 284—8.
13. Kurth K. H., Denis L., Bouffloux C., et al. *Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. Eur. J. Cancer.* 1995; 31A(11): 1840—6.
14. Arrizabalaga Moreno M., Castro Pita M., Diez Rodriguez J. M., et al. *Evolucion clinica de los carcinomas transicionales superficiales de vejiga sin factores pronostico desfavorables. Actas Urol. Esp.* 1997; 21(3): 187—94.

15. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J., et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J. Urol.* 2000; 164(3 Pt 1): 680—4.
16. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E., et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur. Urol.* 2011; 60(3): 423—30.
17. Kamat A. M., Flaig T. W., Grossman H. B., et al. Expert consensus document: Consensus statement on best practice management regarding the use of intravesical immunotherapy with BCG for bladder cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2015; 12(4): 225—35.
18. Seo K. W., Kim B. H., Park C. H., et al. The efficacy of the EORTC scoring system and risk tables for the prediction of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer after intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation. *Kor. J. Urol.* 2010; 51(3): 165—70.
19. Hernandez V., De La Peca E., Martin M. D., et al. External validation and applicability of the EORTC risk tables for non-muscle-invasive bladder cancer. *World J. Urol.* 2011; 29(4): 409—14.
20. Pillai R., Wang D., Mayer E. K., Abel P. Do standardized prognostic algorithms reflect local practice? Application of EORTC risk tables for non-muscle invasive (pTa/pT1) bladder cancer recurrence and progression in a local cohort. *Scientific World J.* 2011; 11: 751—9.
21. Rosevear H. M., Lightfoot A. J., Nepple K. G., O'Donnell M. A. Usefulness of the Spanish Urological Club for Oncological Treatment scoring model to predict nonmuscle invasive bladder cancer recurrence in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin plus interferon- α . *J. Urol.* 2011; 185(1): 67—71.
22. Sakano S., Matsuyama H., Takai K., et al. Risk group stratification to predict recurrence after transurethral resection in Japanese patients with stage Ta and T1 bladder tumours: validation study on the European Association of Urology guidelines. *BJU Int.* 2011; 107(10): 1598—604.
23. Altieri V. M., Castellucci R., Palumbo P., et al. Recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer using EORTC risk tables. *Urol. Int.* 2012; 89(1): 61—6.
24. Xylinas E., Kent M., Kluth L., et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br. J. Cancer.* 2013; 109(6): 1460—6.
25. Xu T., Zhu Z., Zhang X., et al. Predicting recurrence and progression in Chinese patients with nonmuscle-invasive bladder cancer using EORTC and CUETO scoring models. *Urology.* 2013; 82(2): 387—93.
26. Ding W., Chen Z., Gou Y., et al. Are EORTC risk tables suitable for Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer? *Cancer Epidemiol.* 2014; 38(2): 157—61.
27. Choi S. Y., Ryu J. H., Chang I. H., et al. Predicting recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Korean patients: a comparison of the EORTC and CUETO models. *Kor. J. Urol.* 2014; 55(10): 643—9.
28. Lammers R. J., Palou J., Witjes W. P., et al. Comparison of expected treatment outcomes, obtained using risk models and international guidelines, with observed treatment outcomes in a Dutch cohort of patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical chemotherapy. *BJU Int.* 2014; 114(2): 193—201.
29. Vedder M. M., Marquez M., de Bekker-Grob E. W., et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One.* 2014; 9(6): e96849.
30. Busato Junior W. F., Almeida G. L., Ribas C. A., et al. EORTC Risk Model to Predict Progression in Patients With Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is It Safe to Use in Clinical Practice? *Clin. Genitourin. Cancer.* 2016; 14(2): 176—82.

Поступила 27.05.16.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ

Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Диагностика и лечение аллергических болезней у детей: справочник. — Минск: РИВШ, 2013. — 120 с.

Принципы персонализированной диетотерапии при аллергии к белкам коровьего молока у детей / В. А. Ревякина [и др.] // Рос. аллергол. журн.— 2015.— № 2.— С. 47—51.— Библиогр.: 9 назв.

Саванович И. И. Гастроинтестинальные проявления аллергии к белкам коровьего молока у детей: учеб.-метод. пособие / И. И. Саванович, А. В. Сикорский; Белорус. гос. мед. ун-т.— Минск: БГМУ, 2013.— 32 с.

Специализированные продукты питания для детей с аллергией к белкам коровьего молока: пособие для врачей / Науч.-исслед. ин-т питания, Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова, Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова, Рос. союзнутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии, Моск. об-во детских врачей; под ред. В. А. Тутельяна.— М., 2015.— 67 с. (Шифр 601053).

Тактика ведения детей раннего возраста с непереносимостью белков коровьего молока / А. С. Боткина [и др.] // Вопр. практич. педиатрии.— 2016.— Т. 11, № 2.— С. 58—64.— Библиогр.: 23 назв.

Эффективность лечебного питания специализированной смесью на основе аминокислот «Неокейт Эдванс» у детей с тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией к белкам коровьего молока. Случаи из практики / О. Г. Елисютина [и др.] // Рос. аллергол. журн.— 2016.— № 1.— С. 27—37.— Библиогр.: 7 назв.

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



РАЗМЫШЛЕНИЯ НОРМАНА КАЗИНСА О ЛЕЧЕНИИ И ВЫЗДОРОВЛЕНИИ

Норман Казинс — старший преподаватель медицинского факультета Калифорнийского университета. Изучал биохимию эмоций, их влияние на болезнь и выздоровление. Являлся научным редактором журнала «Человек и медицина». Автор многих книг, среди которых «Прославление жизни», «Наследственность», «Анатомия болезни с точки зрения пациента», «Врачующее сердце», которые переведены на многие языки, в том числе и русский. Чтение этих книг доставляет огромное удовольствие. Приводимые цитаты должны убедить в этом.

Норман Казинс — не врач, но его открытия были приняты медиками с большим энтузиазмом.

Академик Н. М. Амосов

- ♦ Лекарственные вещества обязательны не во всех случаях, но вера в выздоровление необходима всегда.
 - ♦ Уже накоплено достаточно доказательств того, что плацебо действует так же, а иногда и сильнее, чем настоящие лекарства, которые оно заменяет.
 - ♦ Нет более глубокого заблуждения, чем распространенное среди широкой публики мнение, что лекарство подобно стреле, пущенной в определенную цель. В действительности действие лекарства скорее похоже на дождь из игл дикобраза.
 - ♦ Организм человека способен трансформировать надежду на выздоровление в осязаемые биохимические изменения.
 - ♦ Творчество, воля к жизни, надежда, вера и любовь необходимы для хорошего самочувствия и исцеления от недуга.
 - ♦ Положительные эмоции — это переживания, дающие здоровье.
 - ♦ Врачи должны поощрять стремление человека знать как можно больше о своем организме и болезнях и разделять с ним ответственность за поддержание здоровья.
 - ♦ Системный подход к здоровью рассматривает организм как единое целое, подразумевает взаимодействие всех факторов, определяющих здоровье.
 - ♦ Медицина, взявшая на вооружение системный подход к здоровью, должна делать упор на теплоту человеческих контактов, а не на холодную аппаратуру.
 - ♦ Наука — это постоянный поиск; накопление и оценка доказательств; проведение экспериментов, предсказывающих, что произойдет при определенных обстоятельствах; признание собственных ошибок и заблуждений.
 - ♦ Самое полезное — объединять усилия врача и больного в борьбе с недугом, используя способность человеческого организма мобилизовать все внутрен-
- ние резервы для поддержания здоровья и преодоления болезни.
- ♦ Умение хорошо лечить начинается с умения хорошо слушать.
 - ♦ Время, которое врач может уделить больному, — вот в чем, пожалуй, больной нуждается больше всего.
 - ♦ Иногда часть анализов и текстов назначается только для видимости, они не всегда необходимы и обязательны для лечения.
 - ♦ Одна из задач врача — помочь пациенту максимально активизировать силы самоисцеления, заложенные природой, и восстановить способность больного организма к регенерации и выздоровлению.
 - ♦ Психология тяжелобольного человека возводит барьер между ним и теми, у кого есть знания, опыт и желание врачевать. Что же это за барьер?
- Это прежде всего чувство беспомощности, которое само по себе — серьезная болезнь.
- Это подсознательный страх, что ты никогда больше не сможешь вернуться к нормальной активной жизни; это стена, разделявшая нас и мир ожиданий и надежд, свободных движений и изящных звуков.
- Это стремление не отягощать непосильным грузом беспокойства близких тебе людей, на чьи плечи легла забота о твоём здоровье, еще больше отдаляющая тебя от них.
- Это ужас одиночества в страдании и желание, чтобы тебя оставили в покое, — противоречивые чувства, которые раздирают больного.
- Это чувство, что болезнь является проявлением твоей неполноценности, — заставляющее больного терять уважение к самому себе.
- Это сознание того, что важные решения, касающиеся твоей судьбы, принимаются у тебя за спиной, что тебе говорят не все.

Это смертельный страх перед всякой таинственной аппаратурой, которая может причинить страдания; томительная неизвестность перед болезненными анализами; опасения, что болезнь изменит тебя до неузнаваемости.

Это недовольство чужими и чуждыми тебе людьми в белых халатах (а иногда и масках), подступающими с иглами и ампулами — одни вводят «чудодейственные», как они говорят, препараты, другие, наоборот, выкачивают из вен кровь.

Это отчаяние и отчужденность, когда на каталке тебя везут куда-то по бесконечным белым коридорам — в лабораторию или в операционную, где к тебе подключат неизвестные машины с мигающими лампочками, щелкающими переключателями и крутящимися дисками.

Это постоянная опустошающая тоска — неискоренимая, непроходящая, как нож в сердце, и жажда простого человеческого сострадания и милосердия. Теплая дружелюбная улыбка и сочувственно протя-

нутая рука ценятся куда больше магии современной науки, но она в наши дни доступнее, чем человечность.

Больница — это вереница чужих лиц, безразличный медперсонал, незнакомые врачи. Они приходят и уходят, а ты, прикованный к постели, беспомощный и жалкий, вынужден к этому приспособливаться.

♦ *Никакие технические чудеса современных клиник, даже самых первоклассных, не способны оказать такого действия, как участие милосердного человека.*

♦ *Медицина не только наука, но и искусство. Самое важное — открывать возможности человеческой психики и организма, использовать их глубинные резервы в борьбе с болезнью или со стрессом.*

♦ *Каждый больной человек должен взять на себя определенную ответственность за выздоровление, избавление от болезни или инвалидности.*

Подготовил В. С. Улащик

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение. Healthcare”(Минск), № 11 2016 г.
Рецензируемый научно-практический журнал
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 09.09.2016 г.

Регистрирующий орган:

Министерство информации Республики Беларусь

Учредитель

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Главный редактор

Абаев Юрий Кафарович

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Бильдюк Е. М., Голдарь С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912,

Цена: свободная

Подписано в печать 27.10.2016.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

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

Тираж 1868 экз. Зак. 2579

Адрес редакции:

220007, Минск, Фабрициуса, 28

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

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

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

Типография:

Республиканское унитарное предприятие

“Издательство “Белорусский Дом печати”

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

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