

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



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

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

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

**Исполняющий обязанности главного редактора**  
Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

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

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Ю. Л. ГОРБИЧ	И. О. СТОМА
Л. Н. КЕДА	А. А. ТАРАСЕНКО
Е. Н. КРОТКОВА	А. Н. ЧУКАНОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	И. А. ШАМАЛЬ
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	В. Д. ШИЛО
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	А. Т. ЩАСТНЫЙ
С. П. РУБНИКОВИЧ	И. В. ЮРКЕВИЧ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 11(920)/2023

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



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

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

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

**Acting Editor-in-Chief** Yury K. ABAYEV

**Editorial board:**

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

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

M. L. VISHNEVETSKY	V. A. SNEZHITSKIY
M. A. GERASIMENKO	A. G. STAROVOYTOV
Yu. L. GORBICH	I. O. STOMA
L. N. KEDA	A. A. TARASENKA
E. N. KROTKOVA	A. N. CHUKANOV
N. N. KUDENCHUK	I. A. SHAMAL
V. P. MIKHAYLOVSKIY	V. D. SHILO
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	A. T. SHCHASTNY
S. P. RUBNIKOVICH	I. V. YURKEVICH

## От редакции

Нужна ли философия в медицинском вузе? ..... 4

## Клиническая медицина

**Никифорова О. Л., Галиновская Н. В.,  
Воропаев Е. В., Осипкина О. В.**

Распространенность симптомов инфекции COVID-19  
через 9 месяцев после перенесенного заболевания  
в легкой и среднетяжелой формах ..... 5

Организация здравоохранения,  
гигиена и эпидемиология

**Волчек В. С., Шаршакова Т. М.**

Организационные барьеры в реализации  
скрининговых программ по раннему выявлению  
онкологических заболеваний ..... 12

**Санукевич Т. Г., Колядич Ж. В., Поляков С. Л.,  
Мириленко Л. В., Тризна Н. М., Буков Я. Ф.,  
Орлова М. Г., Писарик В. М., Рузанов Д. Ю.,  
Семенов А. В., Ростовцев В. Н., Кузьмина В. Б.**  
Анализ системы управления качеством медицинской  
помощи пациентам с предраковыми заболеваниями  
гортани ..... 18

## Лекции и обзоры

**Василевский И. В.** Эндотип-ориентированный  
подход при аллергических заболеваниях —  
современная методология прецизионной  
медицины ..... 29

## Обмен опытом

**Шишко О. Н., Мохорт Е. Г., Шишко Е. И.,  
Минич Я. С., Антоневиц Н. Г., Гончаров А. Е.,  
Мохорт Т. В.** Оценка безопасности и переносимости  
иммунотерапии сахарного диабета 1-го типа  
с применением биомедицинского клеточного  
продукта на основе толерогенных дендритных  
клеток ..... 43

## История медицины

**Абаев Ю. К.** Горизонты жизни академика  
И. В. Давыдовского ..... 51

## Сокровища медицинской мысли

**Давыдовский И. В.** Философские основы  
патологии ..... 64

## В свободный час

Мудрые мысли знаменитых врачей ..... 70

## Медицина Беларуси в лицах

**Семененя И. Н., Переверзев В. А.** К. В. Киселев —  
народный комиссар здравоохранения БССР,  
председатель совета народных комиссаров БССР,  
первый министр иностранных дел БССР (к 120-летию  
со дня рождения) ..... 71

## Срочные публикации

**Сивец Н. Ф., Головач Д. И., Гузов С. А.** Болевой  
синдром после грыжесечения в отдаленном  
послеоперационном периоде при применении  
синтетического сетчатого имплантата ..... 76

## Editorial note

Is philosophy needed in a medical university? ..... 4

## Clinical medicine

**Nikiforova O. L., Galinovskaya N. V., Voropaev E. V.,  
Osipkina O. V.** Prevalence of symptoms of COVID-19  
infection 9 months after the disease in mild and moderate  
forms in an outpatient condition

Public Health Organization,  
Hygiene and Epidemiology

**Volchek V. S., Sharshakova T. M.** Organizational  
barriers in the implementation of screening programs  
for early detection of cancer

**Sanukevich T. G., Kolyadich Zh. V., Polyakov S. L.,  
Mirylenka L. V., Trizna N. M., Bukov Ya. F., Arlova M. G.,  
Pisaryk V. M., Ruzanov D. Yu., Semenov A. V.,  
Rostovtsev V. N., Kuzmina V. B.** Analysis of the quality  
management system of medical care for patients with  
precancerous diseases of the larynx

## Lectures and reviews

**Vasilevsky I. V.** Endotype-oriented approach  
in allergic diseases — modern methodology of precision  
medicine

## Exchange of experience

**Shyshko V. M., Mokhort A. G., Shyshko A. I.,  
Minich Ya. S., Antonevich N. G., Goncharov A. E.,  
Mokhort T. V.** Safety and portability assessment the  
method of type 1 diabetes mellitus immunotherapy  
using a biomedical cell product based on tolerant  
dendritic cells

## Istory of Medicine

**Abayev Yu. K.** Horizons of life of academician  
I. V. Davydovsky

## The Treasure of Medical Thoughts

**Davydovsky I. V.** Philosophical foundations  
of pathology

## At Leisure Time

Wise ideas of famous doctors

## The Medicine of Belarus in Persons

**Semenenya I. N., Pereverzev V. A.** K. V. Kiselev —  
people's commissar of health of the BSSR, chairman  
of the council of people's commissars of the BSSR,  
first minister of foreign affairs of the BSSR (for the 120th  
anniversary of his birth)

## Urgent Publications

**Sivets N. F., Golovach D. I., Guzov S. A.** Pain syndrome  
after herniation in the late postoperative period after  
hernioplasty using synthetic mesh

## НУЖНА ЛИ ФИЛОСОФИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ?

### *Дорогие коллеги!*

Философия постепенно утрачивает былое значение в системе высшего образования. Есть основания полагать, что оставшийся за философией скромный участок образовательного пространства подвергнется еще большему урезанию. На все есть свои причины, но сейчас важнее понять, зачем философ входит в аудиторию и что он может дать студентам.

Нужна ли философия не философам? Чтобы ответить на этот вопрос необходимо осознать, что система образования должна готовить, прежде всего, человека и лишь затем — специалиста. Для нравственного воспитания пригоден любой учебный предмет, однако в том, что касается формирования высокого духа человека, сознательного гражданина, философия находится в привилегированном положении. Быть может, любовь к мудрости не подскажет оригинального хода инженерной мысли или светлой рационализаторской идеи, зато уберезит молодого человека от перерождения в существо, которому чужды понятия долга, чести, свободы и через это поспособствует его профессиональному росту.

Дело преподавателя философии уравновесить юношескую страсть к новизне, чудесам и сенсациям сознанием преемственного развития науки, пониманием прочности и универсальности ее основоположений. Философия воспитывает цельное мировоззрение, которое в противном случае распадается на множество мнений и убеждений друг с другом несогласуемых, несущих в себе зерно пустых бесконечных споров, исключающих разумную дискуссию. Посредством строгих утверждений философия учит за деревьями видеть лес, за пестротой наблюдаемых явлений единую картину мира. Указанием на общие принципы научности философия защищает незрелый ум от пагубного влияния сомнительных мифологем, от глянцевого прессы и телевидения, подогревающих агрессивно-потребительские настроения.

Хотя преподаватели истории, психологии, культурологии обращают внимание на социальные закономерности, только философ может сформировать цельное представление о социальной жизни. Именно он проводит границу между обществом и природой, подчиняя привычный взгляд на человека как на высшее животное существо, представлению о надбиологической сущности человека, обретающего свое достоинство в творческой свободе. Философия способствует повышению культуры чувства, выявлению главных пружин душевной жизни, знание которых позволяет чувствовать глубже, тоньше, сильнее; помогает, не озлобляясь с достоинством переносить испытания и потери, возвышает и облагораживает, расширяет ум и укрепляет душу, осветляет взгляд, придает остроту речам, воспитывая нравственно вменяемую рациональную социально сознательную личность. Если заранее не укреплен несущая стена субъектности, возводимое здание научного мировоззрения рухнет под напором бурлящей чувственности. В итоге будущий специалист за пределами своей профессии оказывается во власти иррациональных сил и влечений. Преступное легкомыслие, неряшливость в личных отношениях, обращение за жизненным смыслом к эзотерическим традициям, чрезмерная любовь к почестям и материальному благу, разочарованность и мизантропия поражают человека, пренебрегающего высокими потребностями души.

Современная наука дает в руки человека инструменты для достижения самых отдаленных целей, но к чему стремится человек, какие мечты лелеет, на что употребляет свое могущество? Технологии стремительно развиваются, а культура целеполагания остается на допотопном уровне — желания человеческие мелки, вредны, несамостоятельны. Люди не умеют хотеть. Наука учит правильно видеть и делать, тогда как философия, что для человеческого совершенства важнее, учит правильно хотеть. Философия необходима, чтобы сохранить ценностные ориентиры в сопоставлении с которыми приобретают значение явления, события, поступки. Чтобы в критические моменты общество могло удержаться на краю исторической пропасти, поглотившей многие народы и, преодолевая самоубийственное легкомыслие, уверенно поднималось на новую высоту человеческого достоинства.

Если говорить о связи между медициной и философией, то она отсутствует. Эпоха плодотворного союза миновала, сейчас в этой сфере застой и запустение. Тем самым под угрозу поставлено развитие не только медицинской науки, но и медицины в целом. С ослаблением философской «ауры», как с разрушением тонкого озонового слоя Земли, растет опасность «экологической» катастрофы в здравоохранении. Врачей-специстов много, но где тот врач, который мог бы исцелить? Как-то незаметно от медиков уже перестали требовать лечения, необходимы разного рода высокотехнологичные услуги, а лечится пациент зачастую сам на свой страх и риск, откладывая как можно дольше визит к врачу. Печальная перспектива медицины, которая все больше становится сферой бизнеса. Такой медицине философия не нужна. Но нужна ли такая медицина?

С уважением,  
профессор



Ю. К. Абеев



О. Л. НИКИФОРОВА, Н. В. ГАЛИНОВСКАЯ, Е. В. ВОРОПАЕВ, О. В. ОСИПКИНА

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ЧЕРЕЗ 9 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМАХ

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

**Цель исследования:** оценить распространенность, структуру и особенности клинического течения последствий инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших заболевание в легкой и среднетяжелой степени.

**Материал и методы.** В 2022 г. проведено исследование с участием 134 пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой и средней степени тяжести, на базе государственного учреждения здравоохранения «Гомельская центральная городская клиническая поликлиника», филиал № 12.

**Результаты.** Через 3 мес после перенесенной инфекции COVID-19 в легкой и средней степени тяжести формах наиболее частыми симптомами были: утомляемость (57,4 %), боли в суставах (41 %) и общая слабость (36,1 %). Спустя 9 мес сохранялись боли в суставах (легкой степени выраженности у 31,1 % пациентов, умеренной — у 2,5 %), утомляемость (в легкой степени выраженности — у 23 % пациентов, умеренной — у 0,8 %) и нарушение памяти (в легкой степени выраженности — у 15,6 %).

**Заключение.** Пациенты спустя 9 мес после перенесенной инфекции COVID-19 в легкой и средней степени тяжести нуждаются в дальнейшем наблюдении и проведении симптомоориентированного лечения.

**Ключевые слова:** распространенность, структура, последствия инфекции COVID-19.

**Objective.** To assess the prevalence, structure and features of the clinical course of the consequences of COVID-19 infection in patients who had a mild to moderate disease.

**Materials and methods.** In 2022, a study was conducted with the participation of 134 patients who had a mild to moderate COVID-19 infection at the State Healthcare Institution Gomel Central City Clinical Polyclinic Branch No. 12.

**Results.** Three months after mild to moderate COVID-19 infection, the most common symptoms were fatigue (57,4 %), joint pain (41 %), and general weakness (36,1 %). After 9 months, the following persisted: joint pain (mild severity 31,1 % of patients, moderate — 2,5 %), fatigue (mild severity 23 % of patients, moderate — 0,8 %) and memory impairment (mild severity 15,6 %).

**Conclusion.** Patients 9 months after mild to moderate COVID-19 infection require further follow-up and symptom-oriented treatment.

**Key words:** prevalence, structure, consequences of COVID-19 infection.

HEALTHCARE. 2023; 11: 5—11.

prevalence of symptoms of covid-19 infection 9 months after the disease in mild and moderate forms in an outpatient condition

O. L. Nikiforova, N. V. Galinovskaya, E. V. Voropaev, O. V. Osipkina

Первое упоминание в литературе семейства *Coronaviridae* датируется первой половиной XX в., а изоляция вируса — 1965 г. [1]. До начала XXI в. научное сообщество не относило коронавирусы ко II группе патогенных вирусов для человека — они вызывали разнообразное поражение у животных и представляли серьезную ветеринарную проблему [1—3]. В конце 2002 г. изучение коронавируса и его свойств мотивировала эпидемия, возникшая в южных провинциях Китайской Народной Республики, где SARS-CoV стал причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome, SARS) в виде атипичной

пневмонии и быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности [1, 4—6]. Следующая вспышка с участием вируса рода *Betacoronavirus* зарегистрирована в виде Ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS) в 2012 г. в Саудовской Аравии [1, 4, 7, 8]. В настоящее время наиболее актуален среди семейства *Coronaviridae* вирус SARS-CoV-2, обусловивший пандемию 2019 г. с началом в г. Ухань (Китай). Несмотря на проводимые специфические и неспецифические меры профилактики, рост заболеваемости инфекции COVID-19 продолжается [8—12]. Патогенезу, клиническим

проявлениям, диагностике и осложнениям после инфекции COVID-19 посвящены многочисленные исследования ученых всего мира [13—16]. На конец июля 2023 г. только на ресурсе PubMed по ключевой фразе «COVID-19» обнаружено более 375 000 статей. Согласно им, после перенесенной инфекции COVID-19 у большинства пациентов сохраняются стойкие жалобы и симптомы — «длительный COVID» (Long COVID) — термин, который был введен для описания симптомов, сохраняющихся более 4 нед, а также пост-COVID-19-синдром (Post-COVID syndrome), симптомы которого сохраняются более 12 нед, наличие последних не может быть объяснено альтернативным диагнозом [17—21]. В основе развития пост-COVID-19-синдрома некоторые авторы указывают на возникновение индуцированного аутоиммунитета и персистирующей воспалительной реакции [17—20].

Среди симптомов преобладают респираторные, сердечно-сосудистые, неврологические, кожные, желудочно-кишечные, отоларингологические [22—25]. Кроме того, у большинства пациентов присутствуют психоэмоциональные нарушения в виде тревожности, нарушения концентрации внимания, сна, настроения, когнитивного дефицита, быстрой утомляемости, внутренней скованности и др. [26—28]. Длительность симптомов пост-COVID-19 различна, отдельные симптомы сохраняются спустя 7 мес и 1 год [29—31]. Разнообразие симптомов и высокая их распространенность приводят к росту временной нетрудоспособности и ухудшению качества жизни пациентов.

Цель исследования — оценить распространенность, структуру и особенности клинического течения последствий инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших заболевание в легкой и среднетяжелой степени.

### Материал и методы

На базе государственного учреждения здравоохранения «Гомельская центральная городская клиническая поликлиника», филиал № 12 в период с 2021 по 2022 г. было выполнено проспективное одноцентровое когортное исследование 122 пациентов. Кроме наличия или отсутствия симптомов, сохраняющихся в течение 3 мес после перенесенной инфекции COVID-19, пациентам предлагалось оценить степень их выраженности от 1 до 3, где 1 соответствует

легкой степени выраженности симптома, 2 — умеренной степени, 3 — тяжелой степени, приводящей к потере их трудоспособности и резкому снижению качества жизни.

Критериями включения в исследование были перенесенная инфекция COVID-19 в легкой и средней степени тяжести форме, возраст старше 18 лет, наличие информированного согласия, подписанного пациентом. Критерии исключения — возраст младше 18 лет, отсутствие хотя бы одного критерия включения, наличие иных заболеваний нервной системы, которые могли обуславливать выявленные нарушения, другие инфекционные заболевания, психические расстройства. Участие в исследовании было добровольным и не предусматривало вознаграждения.

Диагноз инфекции COVID-19 пациентам был установлен посредством обнаружения генетического материала SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции у 119 (97,5 %) пациентов; методом экспресс-теста — у 3 (2,5 %) пациентов.

113 (92,6 %) пациентов перенесли инфекцию COVID-19 в легкой форме, 9 (7,4 %) — средней степени тяжести. Пневмония, ассоциированная с инфекцией COVID-19, была зафиксирована у 9 (7,4 %) пациентов. Из них субфебрильная температура отмечена у 2 пациентов на протяжении 2 сут. Фебрильная температура наблюдалась у 4 пациентов длительностью до 5 сут, у 1 пациента сохранялась 11 сут. Пиретических и гиперпиретических подъемов температуры тела зафиксировано не было.

Конечными точками исследования считалось возникновение новых случаев жалоб неврологического, психологического, соматического спектра, возникновением у респондента иных соматических заболеваний.

Первичный осмотр пациентов проводился авторами на амбулаторном приеме, повторный осуществлялся посредством телефонного интервью через 3, 6 и 9 мес. Завершили исследование 122 пациента из 134, с 12 пациентами отсутствовала связь на 6 или 9 мес наблюдения.

Женщины в наблюдаемой когорте было 84 (69 %), мужчин — 38 (31 %). Медиана возраста для женщин — 55 [49; 58] лет, мужчин — 50 [45; 56] лет. Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице.

Большинство пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, с постковидным синдромом

### Распределение по возрасту пациентов, перенесших инфекцию COVID-19

Возраст, лет	Всего (% от объема выборки)
18—24	1 (0,8 %)
25—34	5 (4,1 %)
35—44	14 (11,5 %)
45—54	46 (37,7 %)
55—64	45 (36,9 %)
65—74	11 (9,0 %)
Итого	122 (100,0 %)

были в возрасте старше 45 лет. Это может объясняться изменениями иммунного статуса у таких пациентов, обусловленными трансформацией гормонального статуса.

Результаты исследования фиксировали в электронной базе данных и обрабатывали с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA» 10.0. Нормальность распределения показателей оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка, статистически значимыми различия принимались при вероятности ошибки  $p < 0,05$ . Данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены в виде медианы (Me) и нижнего — верхнего квартилей (LQ—UQ).

### Результаты и обсуждение

Наиболее частыми симптомами спустя 3 мес после перенесенной инфекции COVID-19 были утомляемость (57,4 %), боли в суставах (41 %), слабость (36,1 %) (рис. 1). Полученные данные соответствуют результатам аналитических обзоров [32—34].

Так, слабость и усталость преимущественно представлены легкой степенью, а утомляемость имела среднюю степень выраженности. Боли в суставах сопутствовали половине пациентов с преобладанием легкой степени тяжести. Когнитивный дефицит в виде нарушений сна и памяти отметила треть пациентов, также в легкой степени.

Присутствовавшие ранее нарушения в виде выпадения волос (4,1 %), потливости (2,5 %) и нарушения обоняния (1,6 %) прекратились к 9 мес наблюдения и не беспокоили пациентов.

Результаты дальнейших наблюдений представлены на рис. 2 и 3.

Из неврологических нарушений превалировало нарушение памяти у 25,4 % пациентов через 3 мес и у 15,6 % пациентов через 9 мес. Меньше всего пациентов после перенесенной

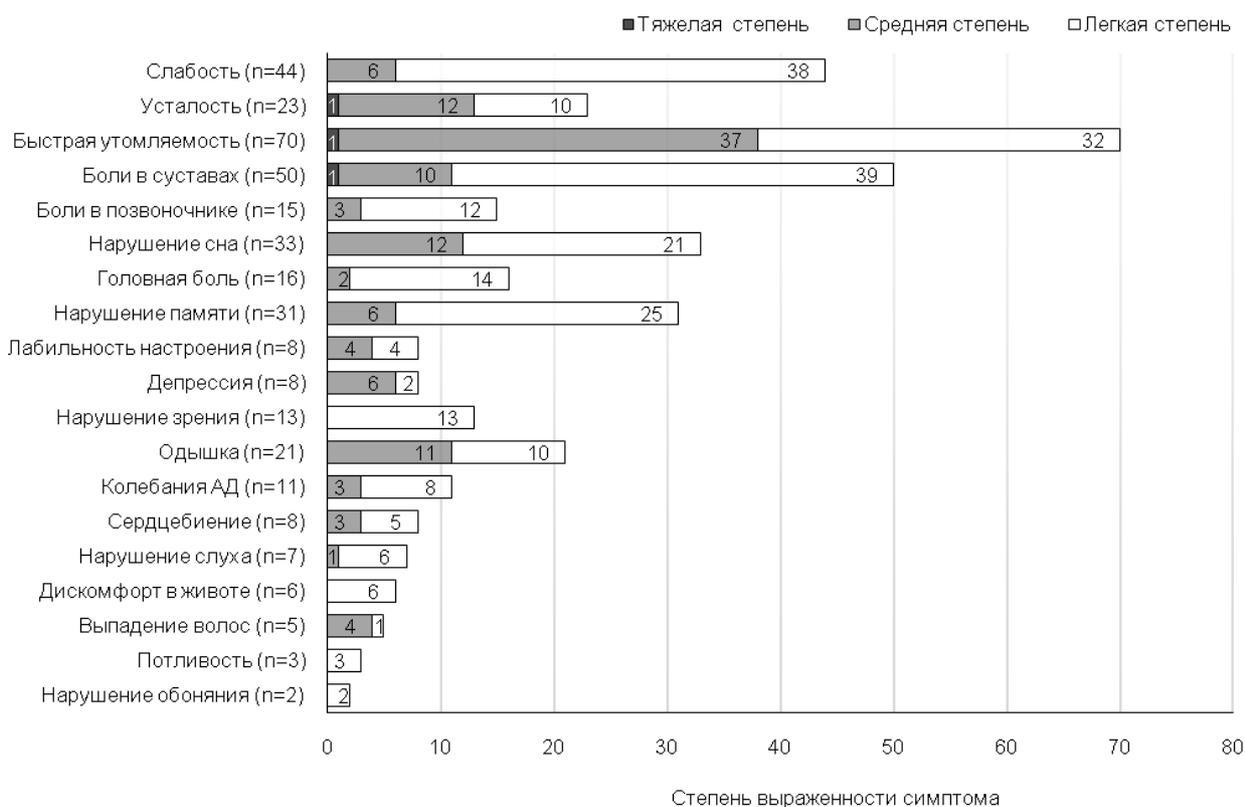


Рис. 1. Распространенность и степень выраженности симптомов пост-COVID-19-синдрома через 3 мес после перенесенной инфекции

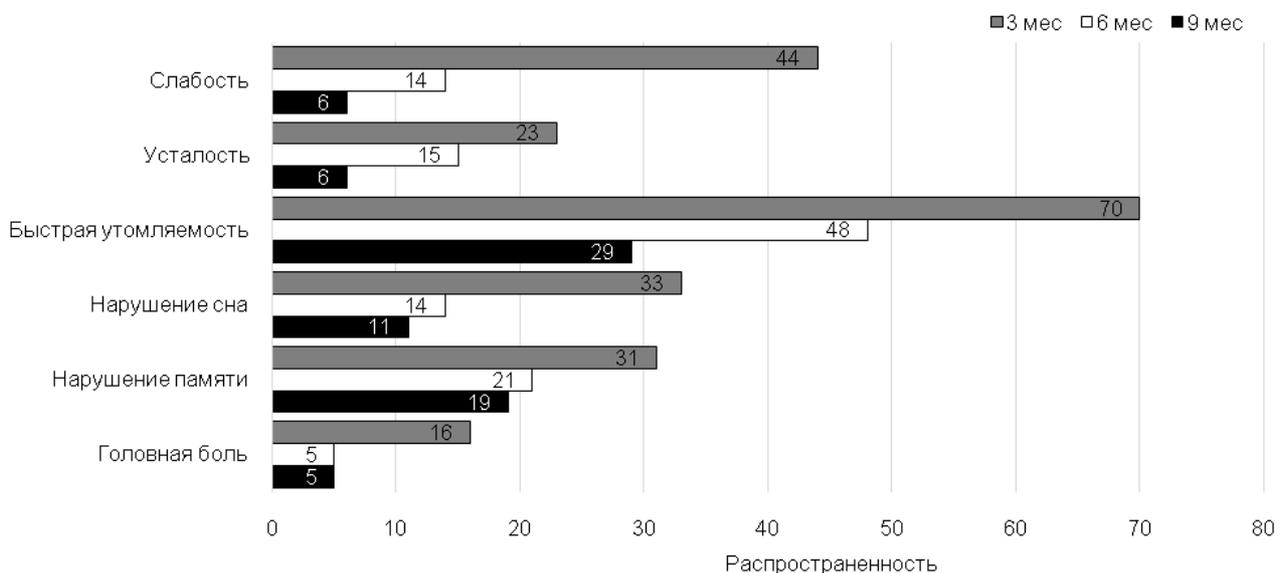


Рис. 2. Распространенность и длительность общих и неврологических симптомов пост-COVID-19-синдрома

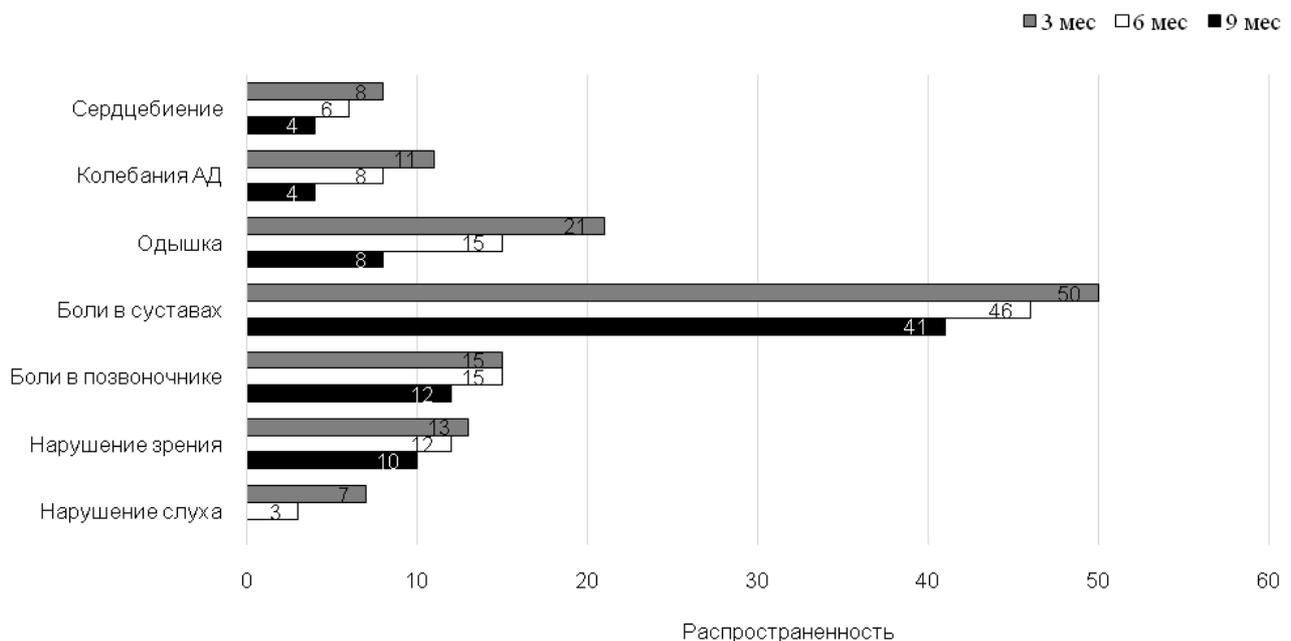


Рис. 3. Распространенность и длительность не неврологических симптомов пост-COVID-19-синдрома

инфекции COVID-19 беспокоила депрессия — она наблюдалась у 6,6 % пациентов через 3 мес и у 1,6 % через 9 мес.

Из нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем часто пациентов беспокоила одышка, она присутствовала у 5,7 % пациентов в легкой степени и у 0,8 % пациентов средней степени выраженности спустя 9 мес после перенесенной инфекции COVID-19.

Из заболеваний опорно-двигательного аппарата на протяжении 9 мес сохранялись боли в суставах в легкой степени выраженности у 31,1 % пациентов, средней — у 2,5 % пациентов.

Появление новых симптомов у пациентов, наблюдавшихся в течение 9 мес после перенесенной инфекции COVID-19, зафиксировано не было.

Выявленные выше нарушения в постковидном периоде отражают неспецифические симптомы, не обусловленные конкретным механизмом поражения. Как показало исследование, постковидный синдром сопутствовал пациентам в возрасте 45 лет и старше, что указывало на возраст-обусловленный характер реакции. Наибольшей стойкостью обладала патологическая утомляемость при выраженном регрессе жалоб ( $p=0,0000001$ ) на усталость и слабость, что

отмечено также в исследованиях многих авторов [25, 27, 31].

Когнитивный дефицит также выявил стойкость во времени, что указывало на сохраняющиеся нарушения функционирования головного мозга при отсутствии структурной составляющей.

Таким образом, наиболее частыми субъективными жалобами у пациентов через 9 мес после перенесенной COVID-19-инфекции легкой и средней степени тяжести были боль в суставах (33,6 %), быстрая утомляемость (23,8 %) и нарушение памяти (15,6 %).

Учитывая характер постковидных нарушений, представленных неспецифическими симптомами, существенно влияющими на жизнедеятельность пациентов в возрасте от 45 лет, требуется проведение дальнейших исследований с целью оценки патофизиологической составляющей постковидного синдрома.

Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований 4 «Трансляционная медицина» подпрограммы 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки»: «3.38 Разработать алгоритм прогнозирования пост-COVID-19-ассоциированной патологии на основании изучения клинико-лабораторных и функциональных показателей 2022—2024 гг.».

#### Контактная информация:

Никифорова Ольга Леонидовна — ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики. Гомельский государственный медицинский университет. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель. Сл. тел. +375 232 53-53-49.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. Л. Н., Н. В. Г., Е. В. В.  
Сбор и обработка материала: О. Л. Н., О. В. О.  
Статистическая обработка информации: О. Л. Н.  
Написание текста: О. Л. Н., О. В. О.  
Редактирование: Н. В. Г., Е. В. В., О. В. О.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

- Щелканов М. Ю., Попова А. Ю., Дедков В. Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (*Nidovirales: Coronaviridae*). *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (2): 221—46. Режим доступа: <https://www.crie.ru/pdf/covid/istoriya-izucheniya-i-sovremennaya-klassifikaciya-koronavirusov-Nidovirales-Coronaviridae.pdf>.
- Wang Q., Vlasova A. N., Kenney S. P. et al. Emerging and re-emerging coronaviruses in pigs. *Curr. Opin. Virol.* 2019; 34: 39—49. DOI: 10.1016/j.coviro.2018.12.001.
- Liu Q., Wang H.-Y. Porcine enteric coronaviruses: an updated overview of the pathogenesis, prevalence, and diagnosis. *Vet. Res. Commun.* 2021; 45 (2—3): 75—86. DOI: 10.1007/s11259-021-09808-0.
- Cui J., Li F., Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17 (3): 181—92. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Ye Z.-W., Yuan S., Yuen K.-S. et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16 (10): 1686—97. DOI: 10.7150/ijbs.45472.
- Anna Golke A., Piekarska K., Dziecitzkowski T. Coronaviruses — a new old menace. *Postepy Biochem.* 2021; 66 (4): 303—8. DOI: 10.18388/pb.2020\_357.
- Abdelrahman Z., Li M., Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front. Immunol.* 2020; 11: 552909. DOI: 10.3389/fimmu.2020.552909.
- Hasoksuz M., Kiliz S., Sarac F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J. Med. Sci.* 2020; 50 (SI-1): 549-556. DOI: 10.3906/sag-2004-127.
- Rashid N. N. The Pandemic of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr. Mol. Med.* 2022; 22 (9): 761—5. DOI: 10.2174/1566524021666211117145216.
- Forchette L., Sebastian W., Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr. Med. Sci.* 2021; 41 (6): 1037—1051. DOI: 10.1007/s11596-021-2395-1.
- Talic S., Shah S., Wild H. et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021; 375:e068302. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302.
- Mistry P., Barmania F., Mellet J. et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front. Immunol.* 2022; 12: 809244. DOI: 10.3389/fimmu.2021.809244.
- Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L. et al. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716.
- Merad M., Blish C. A., Sallusto F. et al. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022; 375 (6585): 1122—7. DOI: 10.1126/science.abm8108.
- Peeling R. W., Heymann D. L., Teo Y.-Y. et al. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022; 399 (10326): 757—68. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02346-1.
- Sharma A., Balda S., Apreja M. et al. COVID-19 Diagnosis: current and future techniques. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021; 193 (Pt B): 1835—44. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016.
- Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 2022; 23 (2): 194—202. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y.
- Carod-Artal F. J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev. Neurol.* 2021; 72 (11): 384—96. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230.
- Maamar M., Artime A., Pariente E. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr. Med. Res Opin.* 2022; 38 (6): 901—9. DOI: 10.1080/03007995.2022.2042991.
- Антонович Ж. В. Длительный COVID и постковидный синдром как междисциплинарная проблема. *Рецепт*. 2022; 25 (4): 5—42. DOI: 10.34883/PI2022.25.4.010.
- Montani D., Savale L., Noel N. et al. Post-COVID-19 syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210185. DOI: 10.1183/16000617.0185-2021.

22. Pierce J. D., Shen Q., Cintron S. A. et al. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs. Res.* 2022; 71 (2): 164—74. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565.
23. Peramo-Alvarez F. P., Lopez-Zuniga M. A., Lopez-Ruz M. A. Medical sequels of COVID-19. *Med. Clin. (Barc).* 2021; 157 (8): 388—94. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.04.023.
24. Sykes D. L., Holdsworth L., Jawad N. et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung.* 2021; 199 (2): 113—9. DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z.
25. Stefanou M.-I., Palaodimou L., Bakola E. et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv. Chronic. Dis.* 2022; 13: 20406223221076890. DOI: 10.1177/20406223221076890.
26. He X., Zhang D., Zhang L. et al. Neurological and psychiatric presentations associated with COVID-19. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022; 272 (1): 41—52. DOI: 10.1007/s00406-021-01244-0.
27. Pilotto A., Cristillo V., Piccinelli S. C. et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurol. Sci.* 2021; 42 (12): 4903—7. DOI: 10.1007/s10072-021-05586-4.
28. Trott M., Driscoll R., Pardhan S. The prevalence of sensory changes in post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 980253. DOI: 10.3389/fmed.2022.980253.
29. Davis H. E., Assaf G. S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021; 38: 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
30. Nehme M., Braillard O., Chappuis F. et al. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174 (9): 1252—60. DOI: 10.7326/M21-0878.
31. Alkodaymi M. S., Omrani O. A., Fawzy N. A. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657—66. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
32. Ceban F., Ling S., Lui L. M. W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav. Immun.* 2022; 101: 93—135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
33. Zacharias H., Dubey S., Koduri G. et al. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20 (9): 102883. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102883.
34. Bekarysova D., Yessirkepov M., Zimba O. et al. Reactive arthritis before and after the onset of the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol.* 2022; 41 (6): 1641—52. DOI: 10.1007/s10067-022-06120-3.
3. Liu Q., Wang H.-Y. Porcine enteric coronaviruses: an updated overview of the pathogenesis, prevalence, and diagnosis. *Vet. Res. Commun.* 2021; 45 (2—3): 75—86. DOI: 10.1007/s11259-021-09808-0.
4. Cui J., Li F., Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17 (3): 181—92. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
5. Ye Z.-W., Yuan S., Yuen K.-S. et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16 (10): 1686—97. DOI: 10.7150/ijbs.45472.
6. Anna Golke A., Piekarska K., Dziecitzkowski T. Coronaviruses — a new old menace. *Postepy Biochem.* 2021; 66 (4): 303—8. DOI: 10.18388/pb.2020\_357.
7. Abdelrahman Z., Li M., Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front. Immunol.* 2020; 11: 552909. DOI: 10.3389/fimmu.2020.552909.
8. Hasoksuz M., Kiliz S., Sarac F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J. Med. Sci.* 2020; 50 (SI-1): 549-556. DOI: 10.3906/sag-2004-127.
9. Rashid N. N. The Pandemic of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr. Mol. Med.* 2022; 22 (9): 761—5. DOI: 10.2174/156652402166621117145216.
10. Forchette L., Sebastian W., Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr. Med. Sci.* 2021; 41 (6): 1037—51. DOI: 10.1007/s11596-021-2395-1.
11. Talic S., Shah S., Wild H. et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021; 375: e068302. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302.
12. Mistry P., Barmania F., Mellet J. et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front. Immunol.* 2022; 12: 809244. DOI: 10.3389/fimmu.2021.809244.
13. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L. et al. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716.
14. Merad M., Blish C. A., Sallusto F. et al. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022; 375 (6585): 1122—7. DOI: 10.1126/science.abm8108.
15. Peeling R. W., Heymann D. L., Teo Y.-Y. et al. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022; 399 (10326): 757—68. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02346-1.
16. Sharma A., Balda S., Apreja M. et al. COVID-19 Diagnosis: current and future techniques. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021; 193 (Pt B): 1835—44. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016.
17. Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 2022; 23 (2): 194—202. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y.
18. Carod-Artal F. J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev. Neurol.* 2021; 72 (11): 384—96. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230.
19. Maamar M., Artime A., Pariente E. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr. Med. Res Opin.* 2022; 38 (6): 901—9. DOI: 10.1080/03007995.2022.2042991.
20. Antonovich Zh. V. Prolonged COVID and post-COVID syndrome as an interdisciplinary problem. *Recept.* 2022; 25

## REFERENCES

1. Shhelkanov M. Ju., Popova A. Ju., Dedkov V. G. i dr. History of the study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infection and immunity.* 2020; 10 (2): 221—46. Available at: <https://www.crie.ru/pdf/covid/Istoriya-izucheniya-i-sovremennaya-klassifikaciya-koronavirusov-Nidovirales-Coronaviridae.pdf>. [(in Russian)]

2. Wang Q., Vlasova A. N., Kenney S. P. et al. Emerging and re-emerging coronaviruses in pigs. *Curr. Opin. Virol.* 2019; 34: 39—49. DOI: 10.1016/j.coviro.2018.12.001.

(4): 5—42. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI2022.25.4.010>. [(in Russian)]

21. Montani D., Savale L., Noel N. et al. Post-COVID-19 syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210185. DOI: 10.1183/16000617.0185-2021.

22. Pierce J. D., Shen Q., Cintron S. A. et al. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs. Res.* 2022; 71 (2): 164—74. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565.

23. Peramo-Alvarez F. P., Lopez-Zuniga M. A., Lopez-Ruz M. A. Medical sequels of COVID-19. *Med. Clin. (Barc).* 2021; 157 (8): 388—94. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.04.023.

24. Sykes D. L., Holdsworth L., Jawad N. et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung.* 2021; 199 (2): 113—9. DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z.

25. Stefanou M.-I., Palaiodimou L., Bakola E. et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv. Chronic. Dis.* 2022; 13: 20406223221076890. DOI: 10.1177/20406223221076890.

26. He X., Zhang D., Zhang L. et al. Neurological and psychiatric presentations associated with COVID-19. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022; 272 (1): 41—52. DOI: 10.1007/s00406-021-01244-0.

27. Pilotto A., Cristillo V., Piccinelli S. C. et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurol. Sci.* 2021; 42 (12): 4903—7. DOI: 10.1007/s10072-021-05586-4.

28. Trott M., Driscoll R., Pardhan S. The prevalence of sensory changes in post-COVID syndrome: A systematic

review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 980253. DOI: 10.3389/fmed.2022.980253.

29. Davis H. E., Assaf G. S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021; 38: 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.

30. Nehme M., Braillard O., Chappuis F. et al. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174 (9): 1252—60. DOI: 10.7326/M21-0878.

31. Alkodaymi M. S., Omrani O. A., Fawzy N. A. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657—66. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.

32. Ceban F., Ling S., Lui L. M. W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav. Immun.* 2022; 101: 93—135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.

33. Zacharias H., Dubey S., Koduri G. et al. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20 (9): 102883. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102883.

34. Bekaryssova D., Yessirkepov M., Zimba O. et al. Reactive arthritis before and after the onset of the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol.* 2022; 41 (6): 1641—52. DOI: 10.1007/s10067-022-06120-3.

Поступила 21.08.2023.

Принята к печати 29.09.2023.

## Читайте в следующих номерах:

### Дискуссии

- ✓ Кошман Г. А. Диагностика и лечение субхондрального перелома недостаточности костной ткани коленного сустава

### Лекции и обзоры

- ✓ Айтбаев К. А. и соавт. Регуляция экспрессии целевых генов как прорывное направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: в фокусе РНК-терапия

### Случаи из практики

- ✓ Лицкевич Л. В. и соавт. Туберкулезный менингит (клиническое наблюдение и оценка диагностических систем: индекса THWAITES, LANCET)

### К 100-летию журнала «Здравоохранение» (из архива)

- ✓ Крость М. Б. К вопросу о методике преподавания на медицинских факультетах



В. С. ВОЛЧЕК, Т. М. ШАРШАКОВА

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ БАРЬЕРЫ В РЕАЛИЗАЦИИ СКРИНИНГОВЫХ ПРОГРАММ ПО РАННЕМУ ВЫЯВЛЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

**Цель исследования.** Выявить организационные барьеры при реализации скрининговых программ по раннему выявлению злокачественных новообразований.

**Материал и методы.** Для определения уровня юридической и организационной грамотности медицинских работников в вопросах скрининга рака был проведен опрос, в котором приняли участие 2500 респондентов из организаций здравоохранения Гомельской области. Анкетирование проводилось по опроснику, разработанному авторами, который содержит 3 домена: общие сведения о респонденте, блок ситуационных задач для определения уровня знания инструкций по проведению скрининга и блок для выявления барьеров в организации скрининга рака.

**Результаты.** Опрос показал, что знания медицинских работников по скрининговым программам оказались на недостаточном уровне, о чем свидетельствует общий балл — 47,3 из 100. Это может привести к низкой эффективности реализации программ по раннему выявлению онкологических заболеваний. При этом обнаружена обратная корреляционная связь между результатом тестирования и стажем работы медицинских работников.

**Заключение.** Для совершенствования организации скрининга необходимо углубление знаний медицинских работников по данной проблеме, повышение квалификации врачей-специалистов, улучшение передачи информации между организациями здравоохранения, создание единой базы учета, а также обеспечение организаций здравоохранения необходимым оборудованием. Все это будет способствовать дальнейшему развитию скрининговых программ, повышению их эффективности по раннему выявлению онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** скрининг рака, медицинские работники, организационные барьеры, опрос, осведомленность.

**Objective.** To identify organizational barriers in the implementation of screening programs for early detection of malignant neoplasms.

**Materials and methods.** To determine the level of legal and organizational competence of medical workers in cancer screening, a survey was conducted with the participation of 2500 respondents from healthcare organizations of Gomel region. The questionnaire was conducted according to the questionnaire developed by the authors, which contains 3 domains: general information about the respondent, a block of situational tasks for determining the level of knowledge of screening instructions and a block for identifying barriers in the organization of cancer screening.

**Results.** The survey showed that medical workers' knowledge of screening programs was at an insufficient level, as evidenced by the overall score of 47.3 out of 100. This can lead to low efficiency in the implementation of early cancer detection programs. At the same time, an inverse correlation between the test result and the length of service of medical workers was found.

**Conclusion.** To improve the organization of screening it is necessary to deepen the knowledge of medical workers on this problem, improve the qualifications of medical specialists, improve the transfer of information between healthcare organizations, create a unified database of records, and provide healthcare organizations with the necessary equipment. All this will contribute to the further development of screening programs, increasing their effectiveness for early detection of cancer.

**Key words:** cancer screening, health care providers, organizational barriers, survey, awareness.

HEALTHCARE; 2023; 11: 12—17.

ORGANIZATIONAL BARRIERS IN THE IMPLEMENTATION OF SCREENING PROGRAMS FOR EARLY DETECTION OF CANCER

V. S. Volchek, T. M. Sharshakova

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из наиболее распространенных и опасных патологий, которые требуют быстрого и эффективного выявления. Важным инструментом для раннего выявления опухолей является скрининг, поскольку он

позволяет начать лечение на ранней стадии и увеличить шансы пациента на полное излечение. Однако, несмотря на значительные усилия, предпринимаемые в этом направлении, многие организации здравоохранения сталкиваются со значительными трудностями при

реализации скрининговых программ. Это, в частности, недостаточное финансирование, недостаток информации у пациентов, проблемы с доступностью и т. д. [1].

Отсутствие финансирования — один из основных барьеров в проведении скрининга онкологических заболеваний. Многие государства не могут позволить себе финансировать популяционный скрининг, особенно в условиях сокращения бюджета, выделенного на систему здравоохранения. Еще одним препятствием является низкий уровень осведомленности населения о важности участия в скрининговых программах, которые направлены на раннее выявление онкологических заболеваний, а значит, на сохранение их здоровья и жизни. Кроме того, есть проблемы с доступностью для участия в скрининге: немало людей проживают в удаленных регионах или в силу каких-либо обстоятельств не имеют возможности посетить медицинские учреждения, где проводится скрининг рака [2].

Для решения проблем, связанных с проведением скрининга рака в организациях здравоохранения, необходимо использовать комплексный подход, включающий устранение барьеров, указанных выше. К этому следует добавить совершенствование существующих технологий скрининга для улучшения точности диагностики и снижения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Кроме того, необходимо проводить дополнительные исследования и анализ данных, чтобы более точно выявлять факторы, оказывающие влияние на эффективность скрининга, и на этом основании определить, какие изменения необходимо внести в организационную структуру для улучшения проведения скрининга рака [3].

В 2012 г. в США было проведено исследование среди людей в возрасте от 50 до 75 лет, которое показало, что более 50 % респондентов, не прошедших скрининг, не имели медицинскую страховку или постоянного врача. Аналогичная проблема является одним из главных барьеров для успешной реализации скрининговых программ в Республике Казахстан, так как прикрепление жителей к определенной медицинской организации не всегда осуществляется с учетом их места проживания. Исследование в штате Нью-Мексико показало, что медицинские информационные системы могут помочь упростить организацию скрининга на

наличие колоректального рака (КРР) и способны отслеживать результаты тестирования [4].

Несмотря на имеющиеся сложности, связанные с реализацией скрининга рака в организациях здравоохранения, важно понимать, что это необходимо делать, так как именно скрининг помогает выявлять злокачественные опухоли до появления первых симптомов заболевания и таким образом спасти множество жизней. Совершенствование организации скрининга является важным фактором на пути борьбы с раком.

Цель исследования — выявить организационные барьеры в реализации скрининговых программ по раннему выявлению злокачественных новообразований.

### Материал и методы

Авторами исследования был разработан опросник для определения уровня юридической и организационной грамотности медицинских работников в вопросах скрининга рака. Тесты представлены в виде ситуационных задач, составлены на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30 ноября 2021 г. № 1505 и других нормативных правовых актов, регламентирующих организацию скрининга злокачественных новообразований. Опросник содержит 3 домена [5]:

- общие сведения о респонденте;
- блок ситуационных задач, определяющий уровень знания инструкций по проведению скрининга;
- блок, выявляющий барьеры в организации скрининга рака.

В опросе приняли участие 2500 респондентов из всех регионов Гомельской области, среди них 2104 (84,16 %) женщины и 396 (15,84 %) мужчин ( $p < 0,05$ ). Большая часть респондентов (1579 опрошенных, или 63,2 %) имели среднее специальное медицинское образование, 801 (32 %) — высшее медицинское образование, 38 (1,52 %) респондентов не являлись медицинскими работниками и были исключены из исследования. Кроме того, 82 (3,28 %) респондента не полностью заполнили опросник, в связи с чем также были исключены из исследования.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Параметры, соответствующие нормальному распределению, представлены

в виде среднего значения со стандартным отклонением. Параметры, имеющие отличие от нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение непараметрических показателей выполнено с помощью точного двустороннего критерия  $\chi^2$  Фишера. Сравнение параметрических показателей выполнено с помощью критерия Манна — Уитни для двух независимых групп, критерий значимости различия —  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Из 2380 опрошенных медицинских работников организаций здравоохранения Гомельской области 1579 (66,34 %) респондентов — средние медицинские работники, 442 (18,57 %) — врачи узких специализаций, 259 (10,88 %) — врачи общей практики, 82 (3,45 %) — заведующие отделениями, 11 (0,46 %) — заместители главного врача и 7 (0,29 %) респондентов — главные врачи. Стаж работы респондентов в системе здравоохранения составил  $16,1 \pm 12,12$  года, возраст респондентов —  $39,1 \pm 12,1$  года.

Средний результат тестирования медицинских работников Гомельской области по всем доменам опросника составил 47,3 балла из 100 возможных. Это свидетельствует о довольно низком уровне знаний скрининговых программ

по раннему выявлению злокачественных новообразований. При этом значительно лучше респонденты ответили на вопросы, касающиеся скрининга рака молочной железы (РМЖ) и рака предстательной железы (РПЖ), наименьшее количество правильных ответов было получено в рамках ответа на вопросы прохождения скрининга колоректального рака (КРР).

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.04.2023 № 485 решение об участии граждан в программе скрининга рака принимает врач общей практики совместно с врачом-онкологом. Опрос показал, что именно у врачей общей практики средний результат тестирования выше, чем у других категорий медицинских работников — 54,2 балла (табл. 1) [6].

Анализ показал обратную сильную статистически значимую корреляционную связь между результатом тестирования (балл) и стажем работы респондентов в системе здравоохранения ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,00394$ ) (табл. 2, рисунок). Использован коэффициент корреляции Спирмена, так как одна из представленных количественных переменных отличается от закона нормального распределения.

Как оказалось, средний уровень юридической и организационной грамотности в вопросах

Таблица 1

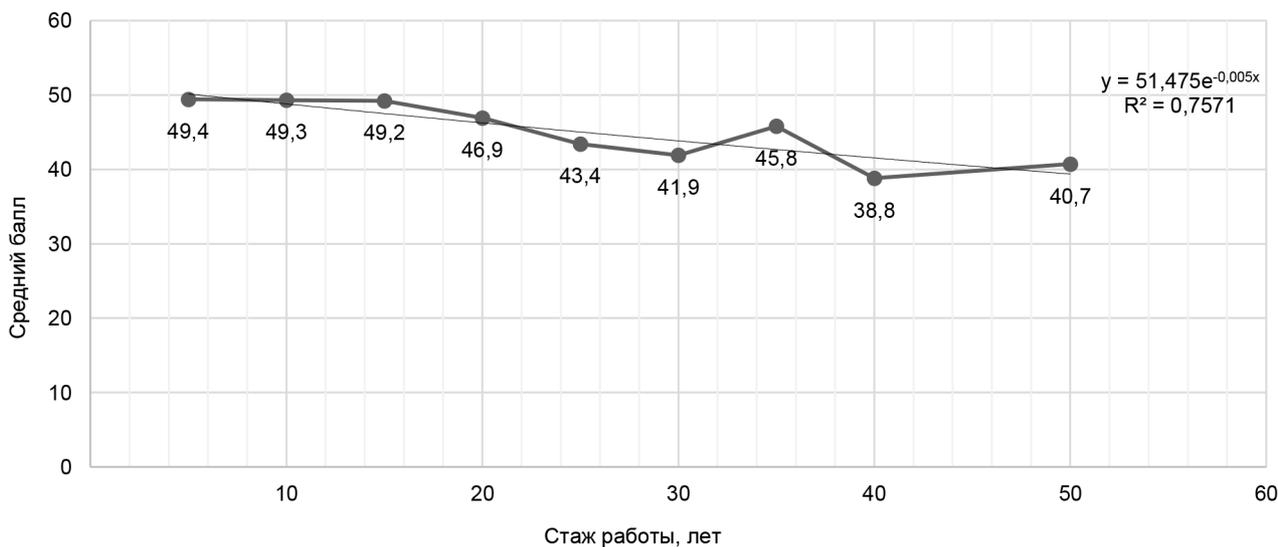
#### Результаты тестирования медицинских работников в зависимости от занимаемой должности

Должность	Количество	p-value	Средний балл	Статистический критерий	P-value
Средний медицинский работник	1579	p<0,05	44,7	Однофакторный дисперсионный анализ	p<0,05
Врач узкой специализации	442		48,9		
Врач общей практики	259		54,2		
Заведующий отделением	82		45		
Главный врач (заместитель главного врача)	18		43,7		

Таблица 2

#### Результаты тестирования медицинских работников в зависимости от стажа работы в системе здравоохранения

Стаж работы, лет	Количество	p-value	Средний балл	Статистический критерий	P-value
1—5	574	p<0,05	49,4	Однофакторный дисперсионный анализ	p<0,05
6—10	398		49,3		
11—15	238		49,2		
16—20	306		46,9		
21—25	221		43,4		
26—30	255		41,9		
31—35	135		45,8		
36—40	103		38,8		
Более 40	98		40,7		



Динамика результатов опроса респондентов в зависимости от стажа работы

скрининга рака выше у более молодых медицинских работников, стаж работы которых в организациях здравоохранения составляет 1—20 лет, самый низкий балл зафиксирован у работников с 36—40-летним стажем.

Говоря о реализации скрининговых программ по раннему выявлению онкологических заболеваний, нельзя не учитывать и активность или неактивность участия в них самого населения. На взгляд медицинских работников, барьеров на этом пути множество. В частности, в ходе опроса они назвали следующие: личные предубеждения человека (45,1 %), недостаточная медицинская грамотность населения (44,9 %), отсутствие свободного времени для прохождения скрининговых исследований (37 %), недостаточная информированность населения (34,4 %) и отсутствие осведомленности населения о возможности прохождения скрининга (24,8 %).

Причинами беспокойства населения по поводу участия в скрининге онкологических заболеваний, на взгляд респондентов, является в наибольшей степени страх человека перед медицинскими обследованиями (65,2 %), а также потенциально выявленное злокачественное новообразование (48 %), потенциальный дискомфорт от прохождения скрининга (30,9 %).

Преодоление и этих барьеры необходимо для успешной реализации программы скрининга рака. Именно поэтому медицинским работникам было предложено высказать собственное мнение о том, как изменить ситуацию.

Предложения респондентов по совершенствованию организации скрининга злокаче-

ственных новообразований были объединены в 4 блока по их локализации.

Предложения по скринингу рака молочной железы:

- наладить механизмы передачи визуальной информации (маммограммы и т. п.) между участвующими в скрининге организациями здравоохранения;

- направлять врачей-рентгенологов на курсы повышения квалификации по выполнению маммографического исследования, проводить учебу с рентген-лаборантами по организации и проведению скрининга РМЖ;

- сократить нормативное время для проведения скрининговой маммографии. В настоящее время оно составляет 20 мин на 1 пациента;

- внедрить единую электронную базу учета и регистрации участников скрининга РМЖ. Респонденты отмечают, что учет ведется в электронных таблицах без возможности синхронизации данных между организациями здравоохранения и дистанционного подключения к ним.

Предложения по скринингу рака предстательной железы:

- наладить систему приглашения на обследование мужчин, подлежащих скринингу;

- разработать механизмы наблюдения за пациентами, которым необходимо пройти последующие этапы скрининга;

- учитывая недостаток врачей-специалистов, владеющих методикой проведения биопсии предстательной железы, увеличить количество направлений на курсы повышения квалификации по данному профилю.

Предложения по скринингу колоректального рака:

— обеспечить организации здравоохранения эндоскопическим оборудованием, чтобы сократить и улучшить процессы исследования новообразований у пациентов;

— повышать квалификации врачей-эндоскопистов;

— создать единую базу учета лиц, прошедших и подлежащих скринингу.

Предложения по скринингу рака шейки матки:

— ориентировать специалистов амбулаторного звена на необходимость проведения всего комплекса лечебно-диагностических процедур женщинам с предопухолевыми поражениями шейки матки, в том числе выполнять кольпоскопию с прицельной биопсией;

— улучшить специальную подготовку врачей акушеров-гинекологов;

— создать единую базу учета лиц, прошедших и подлежащих скринингу.

Таким образом, на основании опроса респондентов можно выделить три основных предложения, направленных на преодоление организационных барьеров в организации скрининга злокачественных новообразований всех локализаций.

*1. Создание единой медицинской информационной системы для скрининга.* Действительно, мировой опыт говорит о том, что данный шаг может существенно улучшить качество проведения скрининга и повысить его эффективность. Такая база данных может содержать информацию о факторах риска, имеющихся у пациентов (отягощенный семейный анамнез, курение и т. д.), данные о результатах предыдущих скрининговых обследований. Наличие такой базы данных позволит оптимизировать планирование скрининговых программ, улучшить качество и точность диагностики. Электронная база данных также позволит проводить мониторинг и анализ эффективности проведения скрининга и управлять данными в режиме реального времени [7].

*2. Непрерывное медицинское образование для медицинских работников в вопросах скрининговых исследований (маммография, колоноскопия, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы с биопсией, кольпоскопия с прицельной биопсией).* Международные гайдлайны, посвященные организационным аспектам скрининга рака, подтвер-

ждают, что обучение медицинских работников правильному проведению скрининга может существенно повысить его эффективность [8].

*3. Повышение приверженности медицинских работников к проведению скрининга рака.* Мотивация медиков в действительности играет важную роль в проведении скрининга рака. В ряде исследований было показано, что обучение врачей, включающее рекомендации по скринингу рака, привело к увеличению числа назначенных скрининговых тестов на 5—17 % [9]. Мотивацию врачей к проведению скрининга повышает внедрение системы обратной связи для предоставления результатов скрининга, а также просветительская работа с населением [10]. Также мотивация врачей может быть повышена через материальное стимулирование. В одном исследовании было показано, что увеличение заработной платы врачам, которые сумели привлечь к участию в программе скрининга большее количество людей, привело к увеличению числа проведенных скрининговых исследований [11].

Таким образом, исследование выявило низкий уровень знаний медицинских работников по вопросам реализации скрининговых программ по раннему выявлению злокачественных заболеваний, что может привести к снижению их эффективности. Лучший результат по данному вопросу показали врачи общей практики. Обнаружена обратная корреляционная связь между результатом тестирования и стажем работы медицинских работников.

Медицинские работники отметили недостаточную работу с населением по преодолению таких барьеров, как предубеждения человека в отношении скрининга, недостаточная медицинская грамотность населения, недостаток свободного времени для прохождения скрининговых исследований.

Респонденты предложили несколько мер для совершенствования организации скрининга по раннему выявлению злокачественных новообразований различных локализаций, в их числе повышение квалификации врачей-специалистов, улучшение механизмов передачи информации между организациями здравоохранения, создание единой базы учета лиц, прошедших и подлежащих скринингу, обеспечение организаций здравоохранения необходимым диагностическим оборудованием, материальное стимулирование медицинских работников

Данное исследование указывает на необходимость дальнейшего совершенствования организации скрининговых программ по раннему выявлению онкологических заболеваний с учетом мнения медицинских работников.

#### Контактная информация:

Волчек Владислав Станиславович — аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКИП. Гомельский государственный медицинский университет. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.  
e-mail: volvst@yandex.ru

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. М. Ш., В. С. В.  
Сбор информации и обработка материала: Т. М. Ш., В. С. В.  
Статистическая обработка материала: Т. М. Ш., В. С. В.  
Написание статьи: Т. М. Ш., В. С. В.  
Редактирование текста: Т. М. Ш., В. С. В.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А. А., Арсеньев А. И., Беляев А. М. и др. Эффективность скрининга онкологических заболеваний. *Вопросы онкологии*, 2017; 63 (4): 557—67.
2. Gocgun Y., Banjevic D., Taghipour S. et al. Cost-effectiveness of breast cancer screening policies using simulation. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 2015; 24 (4), 440—8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.03.012>.
3. Новикова Е. Г., Каприн А. Д., Трушина О. И. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; 14 (5): 39—43.
4. Мусина Д. С., Ибраев С. Е., Казизова Г. С. и др. Административные барьеры реализации скрининговых программ на раннее выявление онкологических заболеваний. *Наука и здравоохранение*. 2018; 5: 57—67.
5. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 г. № 830 и от 27 февраля 2018 г. № 177 [Электронный ресурс]: Приказ Мин. здрав. Республики Беларусь, 30 нояб. 2021 г., № 1505. КонсультантПлюс. Беларусь. ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2021.
6. О порядке организации и проведения скрининга злокачественных новообразований [Электронный ресурс]: Приказ Мин. здрав. Республики Беларусь, 6 апр. 2023 г., № 485. КонсультантПлюс. Беларусь. ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2023.
7. Cooper J. A., Ryan R., Parsons N. et al. The use of electronic healthcare records for colorectal cancer screening referral decisions and risk prediction model development. *BMC Gastroenterol* 20. 2020; 78 (2020). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01206-1>.
8. Smith R. A., Andrews K. S., Brooks D., et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019. 69 (3), 184—210. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21557>.
9. Ferrante J. M., Chen P. H., & Kim S. The effect of physician behavioral training on the provision of colorectal cancer screening among older male patients. *J. Cancer Educ.* 2016; 31 (1): 65—72.
10. Koh H. K., Brach C., Harris L. M., & Parchman M. L. A Proposed 'Health Literate Care Model' Would Constitute A Systems Approach To Improving Patients' Engagement In Care. *Health Affairs*. 2013. 32 (2): 357—67. Available at: [doi:10.1377/hlthaff.2012.1205](https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.1205).
11. Lasser K. E., Murillo J., Medlin E., Lisboa S. et al. A multilevel intervention to promote colorectal cancer screening among community health center patients: results of a pilot study. *BMC Fam. Pract.* 2009; 10: 37. Available at: [doi:10.1186/1471-2296-10-37](https://doi.org/10.1186/1471-2296-10-37).

## REFERENCES

1. Barchuk A. A., Arseniev A. I., Belyaev A. M. i dr. Effectiveness of cancer screening. *Voprosy onkologii*, 2017; 63 (4), 557—67. [(in Russian)]
2. Gocgun Y., Banjevic D., Taghipour S. et al. Cost-effectiveness of breast cancer screening policies using simulation. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 2015; 24 (4), 440—8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.03.012>.
3. Novikova E. G., Kaprin A. D., Trushina O. I. Oncogynecologist's view on cervical cancer screening. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 14 (5): 39—43. [(in Russian)]
4. Musina D. S., Ibraev S. E., Kazizova G. S. et al. Administrative barriers to the implementation of screening programs for early detection of cancer. *Nauka i zdravookhranenie*. 2018; 5: 57—67. [(in Russian)]
5. On amendments to the orders of the Ministry of Health of the Republic of Belarus from July 28, 2017 № 830 and from February 27, 2018 № 177 [Electronic resource]: Order of the Ministry of Health. Republic of Belarus, 30 November 2021, No. 1505. ConsultantPlus. Belarus. LLC «YurSpektr», National Center for Legal Information. Republic of Belarus. Minsk, 2021. [(in Russian)]
6. About the order of organization and carrying out of screening of malignant neoplasms [Electronic resource]: Order of the Ministry of Health. Republic of Belarus, April 6. 2023, № 485. KonsultantPlus. Belarus / LLC «YurSpektr», National Center of Legal Information. Republic of Belarus. Minsk, 2023. [(in Russian)]
7. Cooper J. A., Ryan R., Parsons N. et al. The use of electronic healthcare records for colorectal cancer screening referral decisions and risk prediction model development. *BMC Gastroenterol* 20. 2020; 78 (2020). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01206-1>.
8. Smith R. A., Andrews K. S., Brooks D., et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019. 69 (3), 184—210. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21557>.
9. Ferrante J. M., Chen P. H., & Kim, S. The effect of physician behavioral training on the provision of colorectal cancer screening among older male patients. *J. Cancer Educ.* 2016; 31 (1): 65—72.
10. Koh H. K., Brach C., Harris L. M., & Parchman M. L. A Proposed 'Health Literate Care Model' Would Constitute A Systems Approach To Improving Patients' Engagement In Care. *Health Affairs*. 2013. 32 (2): 357—67. Available at: [doi:10.1377/hlthaff.2012.1205](https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.1205).
11. Lasser K. E., Murillo J., Medlin E., Lisboa S. et al. A multilevel intervention to promote colorectal cancer screening among community health center patients: results of a pilot study. *BMC Fam. Pract.* 2009; 10: 37. Available at: [doi:10.1186/1471-2296-10-37](https://doi.org/10.1186/1471-2296-10-37).

Поступила 30.05.2023.

Принята к печати 12.07.2023.

<sup>1</sup>Т. Г. САНУКЕВИЧ, <sup>2</sup>Ж. В. КОЛЯДИЧ, <sup>2</sup>С. Л. ПОЛЯКОВ, <sup>2</sup>Л. В. МИРИЛЕНКО, <sup>2</sup>Н. М. ТРИЗНА,  
<sup>2</sup>Я. Ф. БУКОВ, <sup>3</sup>М. Г. ОРЛОВА, <sup>3</sup>В. М. ПИСАРИК, <sup>3</sup>Д. Ю. РУЗАНОВ, <sup>3</sup>А. В. СЕМЕНОВ,  
<sup>3</sup>В. Н. РОСТОВЦЕВ, <sup>3</sup>В. Б. КУЗЬМИНА

## АНАЛИЗ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОРТАНИ

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Разработка индикаторов системы управления качеством противораковой борьбы на основе комплексного анализа системы медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями и раком гортани.

**Материал и методы.** Рассмотрены отчеты организаций здравоохранения за 2019 и 2022 г. Оценены степень обнаруженного несоответствия, степени остаточного несоответствия и показателя результативности корректирующих действий. Применялся корреляционный анализ.

**Результаты.** В 2022 г. по сравнению с 2019 г. увеличилось количество хирургически не пролеченных пациентов с предраковыми заболеваниями гортани (ПЗГ) из числа взятых под медицинское наблюдение в амбулаторно-поликлинических организациях. Выявлены организации здравоохранения, где, несмотря на требования приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 572 от 28.04.2022, отсутствуют пациенты, состоящие под медицинским наблюдением с ПЗГ, а также не выполняется морфологическая верификация диагноза. Выявлена положительная корреляция ( $r=0,38$ ) между числом выполненных биопсий и выявленных случаев рака гортани в I+II стадии. Для обеспечения эффективности деятельности служб по раннему выявлению рака гортани предложены оперативные и конечные индикаторы. Для врачей общей практики оперативный индикатор — количество пациентов с различными изменениями голоса, направленных к врачам-оториноларингологам; конечный индикатор — количество пациентов с подтвержденными диагнозами, связанными с патологией гортани, направленных врачами общей практики к врачам-оториноларингологам. Оперативные индикаторы деятельности оториноларингологической службы: количество пациентов, взятых под медицинское наблюдение с ПЗГ; доля с морфологически верифицированным диагнозом; доля хирургически пролеченных. Конечный индикатор — доля пациентов со злокачественными новообразованиями гортани, выявленных на ранних стадиях. Оперативные индикаторы онкологической службы: безрецидивная выживаемость по стадиям и однолетняя летальность по стадиям, конечный индикатор — показатель онкоспецифической выживаемости по стадиям.

**Ключевые слова:** предраковые заболевания гортани, медицинская помощь, диагностика, оценка результативности, оценка эффективности, Республика Беларусь.

**Objective.** Study is development of quality management system indicators for the cancer control based on a comprehensive evaluation of the result achievement and effectiveness of medical care for patients with precancerous diseases and laryngeal cancer.

**Materials and methods:** Reports of healthcare organizations for 2019 and 2022. Assessment of the degree of detected nonconformity, the degree of residual nonconformity and the indicator of the effectiveness of corrective actions. Correlation.

**Results.** in 2022, compared to 2019, the number of surgically untreated patients with precancerous diseases of the larynx from among those taken under medical supervision in outpatient organizations has increased. Healthcare organizations have been identified where, despite the requirements of the Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 28, 2022 No.572, there are no patients under medical supervision with precancerous diseases of the larynx, and morphological verification of the diagnosis is not performed. A correlation ( $r=0.38$ ) was found between the number of biopsies performed and detected cases of laryngeal cancer in stage I+II. To ensure the effectiveness of the services for the early detection of laryngeal cancer, operational and final indicators are proposed. For general practitioners, the operational indicator is the number of patients with various voice changes referred to otorhinolaryngologists; the final indicator is the number of patients with confirmed diagnoses associated with laryngeal pathology referred by general practitioners to otorhinolaryngologists. Operational indicators for the otorhinolaryngological service are the number of patients taken under medical supervision with precancerous diseases of the larynx; the percentage with a morphologically verified diagnosis; the percentage of surgically treated. The final indicator is the percentage of patients with malignant neoplasms of the larynx detected in the early stages. Operational indicators of the oncological service are annual relapse-free survival by stages and one-year mortality by stages, the final indicator is an indicator of cancer-specific 5-year survival.

**Key words:** precancerous diseases of the larynx, medical care, diagnosis, evaluation of the result achievement, evaluation of effectiveness, Republic of Belarus.

HEALTHCARE. 2023; 11: 18—28.

**ANALYSIS OF THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH PRECANCEROUS DISEASES OF THE LARYNX**

**T. G. Sanukevich, Zh. V. Kolyadich, S. L. Polyakov, L. V. Mirylenka, N. M. Trizna, Ya. F. Bukov, M. G. Arlova, V. M. Pisaryk, D. Yu. Ruzanov, A. V. Semenov, V. N. Rostovtsev, V. B. Kuzmina**

Оказание качественной медицинской помощи является краеугольным камнем системы здравоохранения. Организационную структуру системы качества медицинской помощи (КМП) для реализации стратегических задач противораковой борьбы можно определить как совокупность способов, посредством которых процесс труда сначала разделяется на отдельные рабочие задачи, а затем достигается координация действий по решению этих задач. Процессный подход при построении системы КМП предполагает непрерывное улучшение всех сфер деятельности организаций здравоохранения (ОЗ) и непрерывное совершенствование всех процессов благодаря тому, что выходные данные одного из них являются входными данными другого. Важно установить и описать переходы от одного процесса к другому и правильно организовать информационные потоки, так как значение имеет согласованность действий всех функциональных подразделений, участвующих в реорганизуемом процессе, их иерархия и взаимосвязь.

Принимая во внимание процессы малигнизации предраковых заболеваний, можно предположить, что общим системным фактором вариации территорий по уровням смертности населения от рака головы и шеи служит качество и результативность медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями головы и шеи. Очевидно, чем раньше будут выявлены эти состояния (к примеру, для патологии гортани имеется патогномичный симптом — нарушение голоса) и в достаточном объеме проведены диагностика и лечение (биопсия и хирургическое удаление патологического очага), тем ниже уровень их запущенности, а значит, и меньше угроза жизни и здоровью. Сложность заключается в том, что процессы обычно связывают разные подразделения, и участвуют в них разные составляющие организационной структуры. В реальной жизни из-за недостаточной культуры менеджмента, нечеткого распределения ресурсов и ответственности возникает конфликт между должностными лицами, несущими ответственность за ход и результаты каждого из процессов про-

тивораковой борьбы или уход от ответственности. В систему управления качеством противораковой борьбы в отношении опухолей головы и шеи вовлекаются все организации на этапах оказания медицинской помощи пациентам данной локализации, это: врачи общей практики (ВОП), врачи-оториноларингологи (ЛОП), врачи-стоматологи. Организационной и нормативной правовой основой системы управления качеством служит приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 572 «О порядке проведения раннего выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований головы и шеи, ранней диагностики опухолей головы и шеи» от 28 апреля 2022 г. (приказ Минздрава № 572) — документированная процедура управления работой ОЗ, где на всех уровнях управления распределяются ответственность и полномочия, устанавливается порядок выполнения диагностики и лечения в соответствии с требованиями норм системы качества.

Для управления оперативными отчетными данными о КМП необходимо разрабатывать, устанавливать и контролировать показатели (оперативные индикаторы) качества. Именно оперативные индикаторы служат объективным подтверждением качества деятельности ОЗ при проведении анализа системы КМП со стороны руководства или при внутренних и внешних аудитах.

В связи с вышесказанным, представляется актуальным анализ существующих процессов оказания медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями гортани (ПЗГ) и раком гортани (РГ), который позволит оценить стабильность системы противораковой борьбы, в том числе в разрезе раннего выявления опухолей головы и шеи (ОГШ), полноту выявления, результативность и эффективность лечения ПЗГ.

Цель исследования — разработка индикаторов системы управления качеством противораковой борьбы на основе комплексного анализа системы медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями и раком гортани.

### Материал и методы

Для апробации системы управления качеством медицинской помощи пациентам с ОГШ выбраны ПЗГ и РГ, так как имеется высокая социальная значимость указанной патологии, связанная с инвалидизирующим лечением пациентов с РГ, сопровождающимся нарушением коммуникативных функций и десоциализацией пациентов.

Материалом для настоящего исследования послужили отчеты ОЗ областного, районного и городского уровней, содержащие деперсонифицированные данные о наличии предраковой патологии гортани у пациентов в соответствии с приложением 3 к приказу Минздрава № 572 за 2019 и 2022 г. 2019 г. был выбран в качестве контрольного периода, поскольку на работу ОЗ в этом году не повлияла эпидемия коронавирусной инфекции COVID-19. 2022 г. стал периодом сравнения анализируемых показателей эффективности и результативности работы ОЗ после принятия корректирующих действий (КД), регламентированных приказом Минздрава № 572, согласно которому под медицинским наблюдением должны состоять пациенты со следующими нозологиями по МКБ-10, относящимися к ПЗГ: D14.1 (доброкачественное новообразование гортани), D38.0 (новообразование неопределенного или неизвестного характера гортани), J37.0 (хронический ларингит), J38.1 (полип голосовой складки и гортани), J38.3 (другие болезни голосовых складок) и J38.7 (другие болезни гортани).

Оценивалась результативность и эффективность оказания медицинской помощи пациентам с ПЗГ. При этом результативность — как степень реализации запланированной деятельности и достижения запланированных результатов, а эффективность — связь между достигнутыми результатами и использованными ресурсами. Для этого провели оценку следующих показателей [1]:

1. Степень обнаруженного несоответствия ( $DK_{2019}$ ) количества пациентов (%) с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в амбулаторно-поликлинических организациях (АПО), без морфологической верификации диагноза по формуле 1:

$$DK_{2019} = 100\% - (N_{2019}/Ng_{2019})100\%, \quad (1)$$

где  $N_{2019}$  — количество пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО с морфологической верификацией диагноза в 2019 г.;

$Ng_{2019}$  — общее количество пациентов с ПЗГ, находящихся под медицинским наблюдением в АПО в 2019 г.;

$(N_{2019}/Ng_{2019})100\%$  — доля пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО с морфологической верификацией диагноза в 2019 г.

2. Степень остаточного несоответствия ( $PK_{2022}$ ) после принятия КД (согласно приказу Минздрава № 572) рассчитывали по формуле, аналогичной формуле 1, но все переменные были взяты за 2022 г.

3. На основании  $DK_{2019}$  и  $PK_{2022}$  рассчитывали показатель результативности  $RK_{2019-2022}$  (%) после принятия КД для каждого района по формуле 2:

$$RK_{2019-2022} = (1 - PK_{2022}/DK_{2019})100\%, \quad (2)$$

где  $PK_{2022}$  — степень остаточного несоответствия после принятия КД;

$DK_{2019}$  — степень обнаруженного несоответствия до принятия КД.

Чем больше модуль  $RK_{2019-2022}$ , тем значительнее наблюдаемые изменения коррекции показателя. Правила интерпретации  $RK_{2019-2022}$  следующие:

—  $RK_{2019-2022}$  отрицательный — в организации здравоохранения (регионе) наблюдается ухудшение показателя (увеличение доли пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО без проведения морфологической верификации диагноза);

—  $RK_{2019-2022}$  равен нулю — проведенные КД не привели к изменению показателей (сохранение на том же уровне доли пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО без проведения морфологической верификации диагноза);

—  $RK_{2019-2022}$  положительный — проведенные КД привели к улучшению показателей (уменьшение доли пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО без проведения морфологической верификации диагноза).

Поиск взаимосвязи между показателями проводили с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена.

### Результаты и обсуждение

АПО выступают первичным звеном, на которое возложена основная нагрузка по оказанию помощи пациентам с любой патологией, в том числе выявление злокачественных новообразований (ЗНО) и ПЗГ. Согласно приказу

Минздрава № 572 все пациенты с симптомами, характерными для заболеваний гортани, вне зависимости, обратились ли они самостоятельно вследствие повышения информированности населения или выявлены в процессе скрининговых мероприятий, направляются на прием к ВОП. Патогномичным симптомом является изменение голоса различной степени выраженности, которое наблюдается у всех пациентов как с ПЗГ, так и с ЗНО гортани. По результатам осмотра при наличии подозрения на заболевания гортани ВОП направляет пациента к ЛОР для углубленного исследования.

В связи с отсутствием в настоящий момент индикаторов работы ВОП в разрезе противораковой борьбы можно только косвенно судить об активной работе и повышении онконастороженности ВОП после опубликования приказа Минздрава № 572 по приросту посещений ЛОР пациентами с ПЗГ на 11,6 % в целом по стране (в 2019 г. — 30 640 посещений, в 2022 г. — 34 186), так как ЛОР принимает пациентов в основном по направлению ВОП.

Динамика количества пациентов с ПЗГ, состоящих под медицинским наблюдением в амбулаторных условиях в расчете на одного ВОП в 2019 и 2022 г. представлена в табл. 1.

На одного ВОП в 2019 г. приходилось 2,5 пациента с ПЗГ в амбулаторных условиях, в 2022 г. данный показатель незначительно увеличился до 2,6 пациента в год (прирост составил 4,0 %). Представленные данные свидетельствуют о том, что онконастороженность недостаточна среди ВОП, так как удельный вес пациентов с нарушениями голоса на амбулаторном приеме невелик.

Чтобы объективно оценить степень вовлеченности ВОП в реализацию приказа Минздрава № 572 по раннему выявлению РГ предложен оперативный индикатор (количество пациентов с различными изменениями голоса, направленных ВОП к ЛОР), и индикатор результативности работы (количество пациентов с подтвержденными диагнозами, связанными с патологией гортани) (рис. 1).

Анализ следующей составляющей противораковой борьбы с онкопатологией гортани — работы оториноларингологической службы — показал, что количество посещений врачей-оториноларингологов пациентами с различными нарушениями голоса в 2019 г. составило 30 640, а в 2022 г. — 34 186. Прирост посещений в целом по Республике Беларусь произошел в основном за счет пациентов с диагнозом, относящимся к категории D (с 1770 до 2542, прирост составил 43,6 %), за счет категории J — с 28 870 до 31 644 (прирост — 9,6 %).

Количество посещений ЛОР пациентами с ПЗГ в 2019 и 2022 г. по областям представлено в табл. 2. Для объективизации анализа по регионам показатель посещений рассчитывали на 1000 населения.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что врачи обращают внимание в основном на пациентов с выраженными изменениями голоса (категория D). Так, например, прирост посещений ЛОР пациентами с ПЗГ категории D на 1000 населения достиг по Витебской области 1047,5 %, однако в этом регионе количество посещений на 1000 населения остается самым низким по республике. В целом по стране не улучшилась ситуация с диагностикой хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) (категория J) — прирост посещений незначительный, а в ряде областей даже отрицательный. Это косвенно указывает на негативную тенденцию



Рис. 1. Индикаторы качества оказания медицинской помощи пациентам с патологией гортани ВОП

Таблица 1

#### Показатели анализа нагрузки ВОП пациентами с ПЗГ

Показатель	2019 г.	2022 г.	Прирост, %
Количество пациентов с ПЗГ, состоящих под медицинским наблюдением в амбулаторных условиях	8118,0	9746,0	20,1
ВОП (работников на занятых должностях), чел.	3247,0	3720,0	14,6
Количество пациентов с ПЗГ на одного ВОП	2,5	2,6	4,0

**Количество посещений ЛОР пациентами с ПЗГ различных категорий в 2019 и 2022 г. (на 1000 населения)**

Регион	ПЗГ различных категорий	Количество посещений ЛОР		Прирост, %
		2019 г.	2022 г.	
Республика Беларусь	Всего посещений	3,16	3,17	0,3
	D	0,22	0,29	32,1
	J	2,94	2,88	-2,2
Брестская область	Всего посещений	1,79	2,12	18,4
	D	0,12	0,14	16,4
	J	1,68	1,99	18,5
Витебская область	Всего посещений	1,96	2,41	23,5
	D	0,01	0,11	1047,5
	J	1,95	2,31	18,5
Гомельская область	Всего посещений	2,89	2,78	-3,8
	D	0,07	0,10	54,7
	J	2,82	2,68	-5,2
Гродненская область	Всего посещений	5,60	4,65	-17,0
	D	0,29	0,39	33,1
	J	5,31	4,26	-19,8
Могилевская область	Всего посещений	5,21	4,97	-4,7
	D	0,49	0,55	12,4
	J	4,72	4,42	-6,5
Минская область	Всего посещений	1,77	2,18	23,4
	D	0,34	0,44	29,5
	J	1,43	1,75	22,0
г. Минск	Всего посещений	2,01	2,52	25,5
	D	0,17	0,32	92,5
	J	1,85	2,21	19,5

не направлять на дополнительное обследование в соответствии с приказом Минздрава № 572 пациентов с невыраженными изменениями голоса. По проведенным исследованиям, 82 % пациентов с ХГЛ жаловались на охриплость, 10 % — на осиплость и лишь у 8 % была афония [3].

Первая задача ЛОР — это дифференциальная диагностика ХГЛ среди других заболеваний гортани, так как хронический диффузный гиперпластический ларингит является облигатным предраком. При этом наиболее высокий риск малигнизации имеют дисплазии высокой степени (определяется морфологическим исследованием). Второй задачей ЛОР является удаление патологически измененной слизистой оболочки голосовой складки, позволяющее элиминировать воспалительный процесс в гортани и предотвратить перерождение воспалительного процесса в ЗНО. Третья задача — взять под медицинское наблюдение пациента с морфологически подтвержденным ПЗГ и хирургически пролеченного. Исходя из этих задач, выбраны оперативные индикаторы эффективности

деятельности оториноларингологической службы в разрезе противораковой борьбы и ранней диагностики РГ:

- количество пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО;
- доля пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ПЗГ;
- доля хирургически пролеченных пациентов с ПЗГ от всех взятых под медицинское наблюдение.

Таким образом, при анализе информации из ОЗ были выявлены 18 районов с полным отсутствием пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО, 6 ОЗ подали количество пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом, превышающее общее количество пациентов с ПЗГ, находящихся под медицинским наблюдением в АПО. Вышеуказанные ОЗ исключены из анализа результативности до разбора ситуации, так же, как и 7 районов, в которых, по представленным сведениям, отсутствовали недочеты (всем пациентам проводилась морфологическая верификация диагноза ПЗГ), но в то же время в них не было

оториноларингологических эндоскопических установок для выполнения биопсии и ЛОР.

Данные, отражающие количество пациентов, взятых под наблюдение в АПО, в 2019 и 2022 г., представлены в табл. 3.

В целом по стране прирост составил 19,9 %. Учитывая частоту трансформации ХГЛ в РГ, по данным литературы до 30 % случаев, считаем перспективным выполнение биопсии всем пациентам категории J для увеличения доли выявленных случаев РГ в I+II стадии [4].

Для визуализации гортани используются оптические системы (микрларингоскопия) и гортанные зеркала. При анализе материально-технического оснащения ЛОР-кабинетов было отмечено наличие в некоторых районах дорогостоящих оториноларингологических установок, не укомплектованных эндоскопами для осмотра гортани (табл. 4).

Прирост количества пациентов с ПЗГ, состоящих под медицинским наблюдением, наибольший в районах, где нет оториноларингологических

Таблица 3

**Количество пациентов с ПЗГ, взятых под наблюдение в АПО, в 2019 и 2022 г. (на 1000 населения)**

Регион	ПЗГ различных категорий в АПО	Количество пациентов, взятых под наблюдение в АПО		Прирост, %
		2019 г.	2022 г.	
Республика Беларусь	Общее количество	1,19	1,42	19,9
	D	0,12	0,14	18,5
	J	1,07	1,28	20,0
Брестская область	Общее количество	0,90	1,11	23,6
	D	0,06	0,08	28,9
	J	0,84	1,03	23,2
Витебская область	Общее количество	0,75	1,02	35,0
	D	0,06	0,06	2,1
	J	0,69	0,95	38,0
Гомельская область	Общее количество	1,48	1,86	25,4
	D	0,04	0,08	104,9
	J	1,45	1,78	23,4
Гродненская область	Общее количество	1,18	1,18	0,0
	D	0,22	0,18	-17,7
	J	0,96	0,99	4,1
Могилевская область	Общее количество	2,28	2,38	4,6
	D	0,26	0,29	12,7
	J	2,02	2,09	3,5
Минская область	Общее количество	0,52	0,92	78,3
	D	0,07	0,13	92,3
	J	0,45	0,79	76,2
г. Минск	Общее количество	0,58	0,73	27,2
	D	0,07	0,11	67,8
	J	0,51	0,62	21,8

Таблица 4

**Количество пациентов с ПЗГ, состоящих под медицинским наблюдением, с учетом различной оснащенности ОЗ (на 1000 населения)**

Оснащение	Количество пациентов, состоящих под медицинским наблюдением в амбулаторных условиях с ПЗГ		Прирост, %
	2019 г.	2022 г.	
С оториноларингологической эндоскопической установкой	0,76	0,93	22,4
С оториноларингологической установкой без эндоскопа	1,34	1,82	35,8
Без оториноларингологической эндоскопической установки	1,16	1,33	14,7

эндоскопических установок (35,8 %), в то же время в этих районах количество пациентов с ПЗГ, состоящих под медицинским наблюдением, остается самым низким, что требует дальнейшего рассмотрения.

В районах, где частично устранены недочеты после опубликования приказа Минздрава № 572, уменьшилась доля пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО без морфологической верификации диагноза (табл. 5).

Таблица 5

Районы с положительным  $RK_{2019-2022}$  по морфологической верификации диагноза ПЗГ

Область	Район	$DK_{2019}$	$PK_{2022}$	$RK_{2019-2022}$
Брестская	Барановичский	59,1	50,1	15,2
	Брестский <sup>4</sup>	85,3	68,6	19,6
	Ганцевичский	36,4	11,1	69,4
	Дрогичинский	68,4	50,0	26,9
	Ивановский	58,8	52,0	11,6
	Лунинецкий <sup>4</sup>	52,8	44,3	16,2
	Ляховичский	47,2	26,3	44,3
	Пружанский	100,0	80,0	20,0
	Столинский	3,1	2,6	15,8
Витебская	Витебский <sup>4</sup>	91,1	74,9	17,8
	Докшицкий <sup>3</sup>	100,0	75,0	25,0
	Дубровенский <sup>1,3</sup>	100,0	95,0	5,0
	Лепельский	83,3	75,0	10,0
	Поставский	69,2	44,4	35,8
	Шарковщинский	100,0	80,0	20,0
Гомельская	Буда-Кошелевский <sup>3</sup>	100,0	69,4	30,6
	Житковичский	96,6	87,5	9,4
	Калинковичский	81,7	80,9	1,0
	Кормянский (2022) <sup>4</sup>	75,0	28,6	61,9
	Мозырский	26,6	19,1	28,1
	Светлогорский	94,4	88,2	6,6
	Хойникский	80,8	80,0	1,0
	Чечерский	67,3	59,6	11,4
Гродненская	Волковысский	41,2	40,0	2,9
	Гродненский <sup>4</sup>	65,2	55,3	15,1
	Мостовский	68,8	61,1	11,1
	Новогрудский	83,3	73,5	11,8
Минская	Вилейский	78,3	77,8	0,6
	Любанский <sup>3</sup>	100,0	54,1	45,9
	Молодечненский	87,9	86,2	1,9
	Солигорский <sup>4</sup>	76,8	69,0	10,3
	Столбцовский	4,0	0,0	100
	Узденский	94,1	92,3	1,9
	Червенский	100,0	41,4	58,6
Могилевская	Бельничский	61,9	36,8	40,5
	Бобруйский	55,7	46,2	17,2
	Дрибинский <sup>2</sup>	100,0	96,3	3,7
	Кличевский	100,0	85,0	15,0
	Кричевский	47,8	27,8	41,9
	Круглянский <sup>3</sup>	100,0	28,6	71,4
	Могилевский	71,6	60,8	15,1
г. Минск	г. Минск	82,7	78,7	4,9

Примечания:

<sup>1</sup>Районы, где отсутствовали врачи-оториноларингологи только в 2019 г.

<sup>2</sup>Районы, где отсутствовали врачи-оториноларингологи только в 2022 г.

<sup>3</sup>Районы, где в 2019 г. не было пациентов, взятых под медицинское наблюдение с ПЗГ в АПО.

<sup>4</sup>Районы, в которых имелось оснащение (оториноларингологические эндоскопические установки для выполнения биопсии). В случае, если установка появилась в 2022 г., это указано в скобках после названия района.

В некоторых районах страны (Круглянский, Буда-Кошелевский, Любанский, Докшицкий, Дубровенский) в 2022 г. появились пациенты с ПЗГ, состоящие под медицинским наблюдением в АПО. Столбцовский район смог полностью устранить недочеты в работе, начав выполнять всем пациентам с ПЗГ морфологическую верификацию при взятии под медицинское наблюдение.

АПО г. Минска (городская клиническая поликлиника — ГКП, центральная районная клиническая поликлиника — ЦРКП), в которых частично устранены недочеты в работе после принятия КД, что в последующем привело к снижению процента пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение без морфологической верификации (табл. 6). 16-я и 22-я ГКП смогли полностью устранить недочеты в работе, выполняя всем пациентам с ПЗГ морфологическую верификацию на момент установления диагноза в соответствии с приказом Минздрава № 572.

Корреляционный анализ взаимосвязи показателей деятельности ОЗ в соответствии с приказом Минздрава № 572 (число выявленных случаев РГ в I+II стадии и в III+IV стадии и количества выполненных морфологических верификаций диагноза ПЗГ) выявил положительную корреляционную связь между ростом числа выполненных биопсий при взятии под медицинское наблюдение пациентов с ПЗГ и ростом

числа выявленных случаев РГ в I+II стадии (коэффициент корреляции 0,38), что свидетельствует об эффективности реализации приказа Минздрава № 572 по улучшению ранней диагностики РГ.

Для понимания уровня нагрузки по выполнению биопсий пациентам с ПЗГ ЛОР был проведен расчет количества биопсий на одного врача-специалиста (табл. 7).

Исходя из приведенных данных, количество выполненных биопсий ЛОР пациентам с ПЗГ колеблется от 0,7 в г. Минске до 10,3 в Гомельской области — 2019 г. и от 1,0 в г. Минске до 11,6 в Гомельской области в 2022 г.

Третий оперативный индикатор эффективности деятельности оториноларингологической службы в разрезе противораковой борьбы и ранней диагностики РГ — доля хирургически пролеченных пациентов от всех пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение. Анализ результативности действий, направленных на уменьшение процента хирургически не пролеченных пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО, в целом по областям показал, что процент хирургически не пролеченных пациентов с ПЗГ, из числа находящихся под медицинским наблюдением, во всех областях увеличился, кроме Гомельской и Могилевской, в которых  $RK_{2019-2022} = 3,0$  и  $1,0$ , соответственно. Наибольшее увеличение отмечено в г. Минске ( $RK_{2019-2022} = -4,7$ ), далее следуют Брестская область ( $-4,2$ ), Витебская ( $-3,8$ ), Гродненская ( $-2,3$ ), Минская ( $-1,8$ ). Вероятно, это связано с приростом числа пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение в АПО на 21,9 % (с 1,05 до 1,28 на 1000 населения).

При этом на выполнение приказа Минздрава № 572 в части уменьшения процента хирургически

Таблица 6

**Организации здравоохранения г. Минска с положительным  $RK_{2019-2022}$  по морфологической верификации**

ОЗ	$DK_{2019}$	$PK_{2022}$	$RK_{2019-2022}$
4 ГКП	100,0	33,3	66,7
6 ЦРКП	100,0	82,4	17,7
8 ГКП	100,0	87,9	12,1
10 ГКП	93,2	91,5	1,8
11 ГКП	100,0	81,6	18,4
12 ГКП	81,0	64,7	20,2
13 ГКП	100,0	80,0	20,0
14 ЦРКП	80,0	75,0	6,3
15 ГКП	94,3	92,7	1,7
16 ГКП	33,3	0,0	100,0
22 ГКП	85,4	0,0	100,0
26 ГКП	99,0	87,5	11,6
27 ГКП	100,0	90,0	10,0
31 ГКП	100,0	33,3	66,7
35 ГКП	100,0	55,9	44,1
38 ГКП	100,0	70,0	30,0
39 ГКП	96,6	88,6	8,3

Таблица 7

**Количество выполненных биопсий в расчете на 1 ЛОР-врача в 2019 и 2022 г.**

Регион	Количество биопсий	
	2019 г.	2022 г.
Брестская область	2,8	4,0
Витебская область	0,7	1,3
Гомельская область	10,3	11,6
Гродненская обл.	1,6	1,6
Минская область	1,8	2,0
Могилевская обл.	3,2	3,8
г. Минск	0,7	1,0
Республика Беларусь	3,2	3,9

не пролеченных пациентов с ПЗГ не влияло ни количество оториноларингологических коек, ни количество пациентов с ПЗГ, находящихся под медицинским наблюдением в АПО, приходящихся на одну больничную койку для оказания медицинской помощи пациентам с оториноларингологической патологией (коэффициенты корреляции менее 0,2).

Установлена отрицательная корреляция между числом случаев РГ и количеством хирургически пролеченных пациентов с диагнозами J37.0 (хронический ларингит) и J38.7 (другие болезни гортани) (коэффициенты корреляции  $-0,61$  и  $-0,59$ , соответственно). Это свидетельствует об эффективности реализации приказа Минздрава № 572 с целью улучшения ранней диагностики ЗНО головы и шеи.

Качество наблюдения оториноларингологической службой пациентов с ПЗГ определяется долей пациентов с РГ, выявленных в ранних

стадиях (конечный индикатор, точка выхода) (рис. 2).

Данные по конечному индикатору качества работы оториноларингологической службы в 2019 и 2022 г. по областям и республике в целом представлены на рис. 3. В трех областях и г. Минске, как и в целом по республике, в 2022 г. снизились показатели по раннему выявлению РГ. Самые низкие показатели отмечены в Гродненской области, где доля выявленных случаев РГ на ранних стадиях уменьшилась до 32,9 %, это означает, что двое из трех пациентов с выявленным РГ имеют поздние (III—IV) стадии заболевания.

Подробное распределение по стадиям вновь выявленных случаев ЗНО гортани в исследуемых годах представлено на рис. 4.

Поскольку входными данными для онкологической службы являются результаты предыдущих действий врачей-специалистов (ВОП и ЛОР) по раннему выявлению ПЗГ и РГ, предложены оперативные индикаторы эффективности деятельности онкологической службы, не зависящие от качества работы ВОП и оториноларингологической службы в разрезе противораковой борьбы. Это показатели безрецидивной выживаемости по стадиям и одногодичной летальности по стадиям. По нашему мнению, именно они отражают качество онкологической помощи. А конечным результатом работы врача-онколога является показатель онкоспецифической выживаемости по стадиям (рис. 5).

Таким образом, на основании проведенного комплексного анализа системы организации



Рис. 2. Индикаторы качества оказания медицинской помощи пациентам с патологией гортани врачом-оториноларингологом

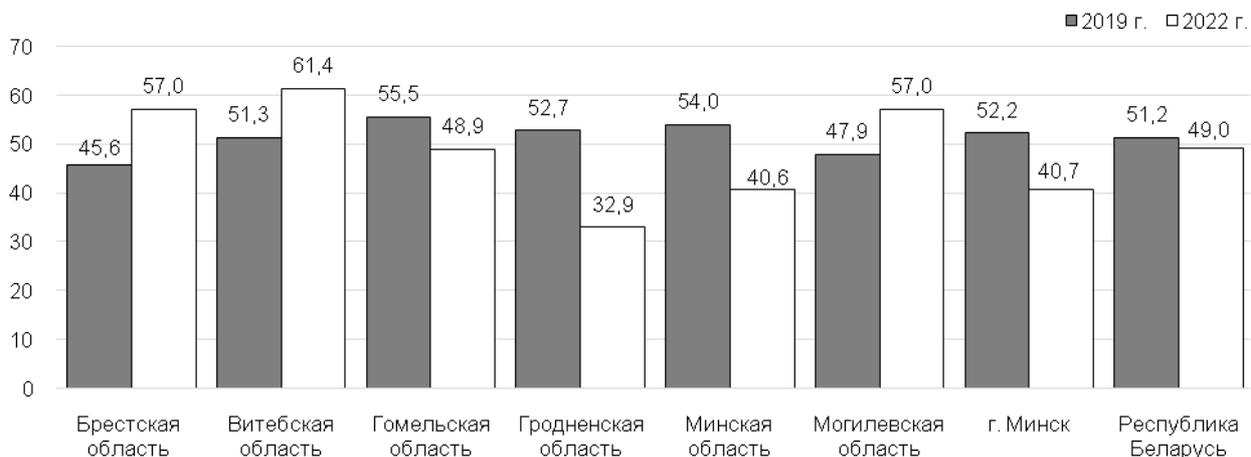


Рис. 3. Распределение доли (%) впервые выявленных случаев РГ на ранних стадиях по областям Республики Беларусь в 2019 и 2022 г.

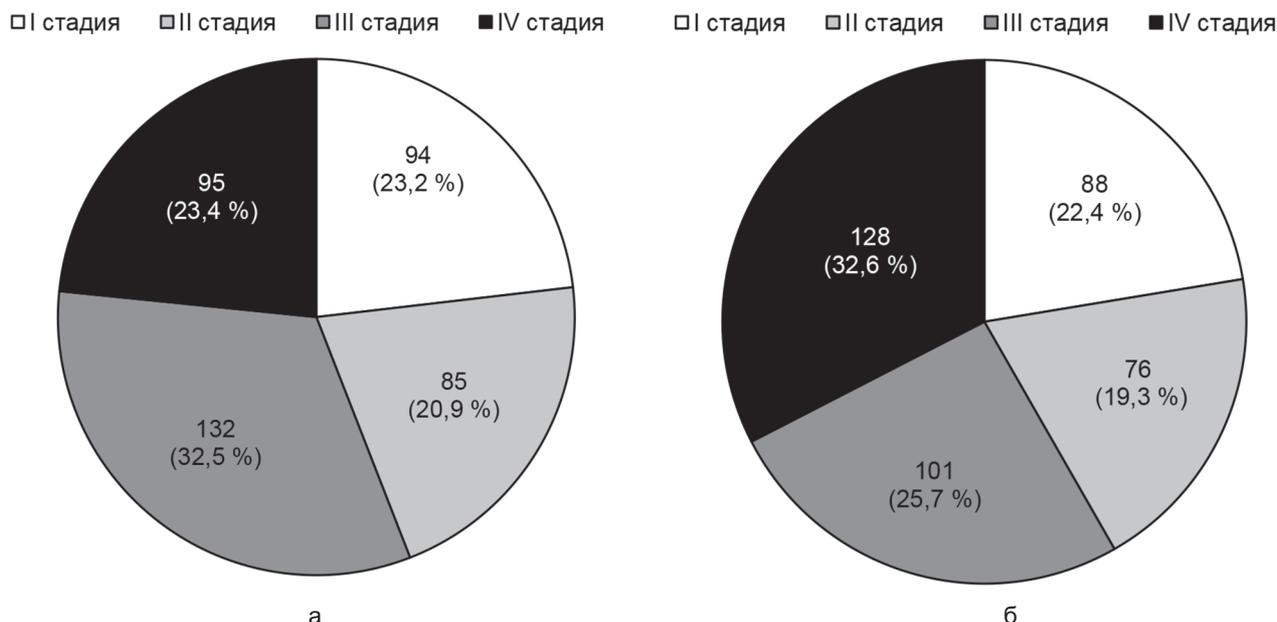


Рис. 4. Распределение по стадиям впервые выявленных случаев РГ в Республике Беларусь в 2019 (а) и 2022 (б) г.



Рис. 5. Индикаторы качества оказания медицинской помощи пациентам с патологией гортани врачом-онкологом

оказания медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями и раком гортани разработаны индикаторы системы управления качеством противораковой борьбы.

## Выводы

1. Выявлены ОЗ, где, несмотря на приказ Минздрава № 572, отсутствуют пациенты с ПЗГ, находящиеся под медицинским наблюдением, а также в некоторых случаях не выполняется морфологическая верификация диагноза данных заболеваний при постановке на учет. Обнаружена корреляция ( $r=0,38$ ) между числом выполненных биопсий и выявленных случаев РГ в I+II стадиях, что свидетельствует о необходимости выполнения биопсий для улучшения ранней диагностики РГ.

2. В 2022 г. по сравнению с 2019 г. увеличилось количество хирургически не пролеченных пациентов с ПЗГ из числа взятых под медицинское наблюдение в АПО в большинстве регионов страны, кроме Гомельской и Могилевской областей.

3. Для оценки стабильности ключевых процессов оказания медицинской помощи в разрезе противораковой борьбы и обеспечения эффективности деятельности служб по раннему выявлению РГ необходимо предусмотреть в отчетности оперативные и конечные индикаторы для каждой из служб, вовлеченных в процесс противораковой борьбы: ВОП, оториноларингологической и онкологической служб. Для ВОП оперативный индикатор (количество пациентов с различными изменениями голоса, направленных к ЛОР); конечный индикатор (количество пациентов с подтвержденными диагнозами, связанными с патологией гортани, направленных ВОП к ЛОР). Оперативные индикаторы для ЛОР (количество пациентов с ПЗГ, взятых под медицинское наблюдение АПО; доля с морфологически верифицированным диагнозом; доля хирургически пролеченных). Конечный индикатор — доля пациентов со злокачественными новообразованиями гортани, выявленных в ранних стадиях). Оперативные индикаторы онкологической службы — безрецидивная выживаемость по стадиям и одногодичная летальность по стадиям, конечный индикатор — показатель онкоспецифической выживаемости по стадиям.

### Контактная информация:

Санукевич Татьяна Геннадьевна — зам. начальника главного управления организации медицинской помощи — начальник управления специализированной медицинской помощи. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Ул. Мясникова, 39, 220030, г. Минск. E-mail: sanukevich@belcmt.by.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Т. Г. С., Ж. В. К., Л. В. М., Н. М. Т.

Сбор информации и обработка материала: Т. Г. С., Я. Ф. Б., М. Г. О., В. Б. К., В. М. П.

Статистическая обработка данных: Я. Ф. Б., Л. В. М.

Написание текста: Н. М. Т., М. Г. О., А. В. С., В. Б. К., В. М. П., Л. В. М., Ж. В. К.

Редактирование: Т. Г. С., С. Л. П., Л. В. М., Н. М. Т., В. М. П.,

Д. Ю. Р., А. В. С., В. Н. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Никитин В. А. Оценивание результативности и эффективности корректирующих и предупреждающих действий. Методы менеджмента качества. 2003; 7: 49—52.

2. Чумаков Ф. И., Рогатчикова Т. А. О распространенности и некоторых особенностях хронического гиперпластического ларингита. Вестник оториноларингологии. 2002; 2: 31—3.

3. Шляга И. Д., Колядич Ж. В., Иванов С. А., Новик А. В. Анализ случаев злокачественных новообразований гортани в Добрушском районе Гомельской области. Оториноларингология. Восточная Европа. 2022; 12 (2): 201—11.

4. Нажмудинов И. И. Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани: Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук, 14.01.03 — болезни уха, горла, носа. Москва, 2018. 204 с.

**REFERENCES**

1. Nikitin V. A. Evaluation of the effectiveness and efficiency of corrective and preventive actions. Metody menedzhmenta kachestva. 2003; 7: 49—52. [(in Russian)]

2. Chumakov F. I., Rogatchikova T. A. On the prevalence and some features of chronic hyperplastic laryngitis. Vestnik otorinolaringologii. 2002; 2: 31—3. [(in Russian)]

3. Shlyaga I. D., Kolyadich Zh. V., Ivanov S. A., Novik A. V. Analysis of cases of malignant neoplasms of the larynx in the Dobrushsky district of the Gomel region. Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. 2022; 12 (2): 201—11. [(in Russian)]

4. Nazhmudinov I. I. Improving the methods of examination, treatment and observation of patients with precancerous diseases of the larynx: Diss. For the degree of Dr. med. Sciences, 14.01.03 — diseases of the ear, throat, nose. Moscow, 2018. 204 p. [(in Russian)]

Поступила 31.08.2023.

Принята к печати 29.09.2023.

**ПОДПИСКА 2024**

## Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Началась подписка  
на журнал “Здравоохранение” на 1-е полугодие 2024 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](http://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!**



И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

## ЭНДОТИП-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ — СОВРЕМЕННАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Аллергическая патология остается всемирной проблемой, вызывающей значительную заболеваемость, смертность и существенную часть расходов на здравоохранение. Гетерогенная динамическая комбинация не всегда регулируемого иммунного ответа, хронического воспаления и гиперреактивности пораженных тканей определяет сложность бронхиальной астмы, анафилаксии, пищевой аллергии, аллергического ринита, атопического дерматита. На основании современных данных литературы приводится комплексный анализ разработки и практического применения эндотип-ориентированного подхода при диагностике и проводимой терапии аллергических заболеваний. Успешное ведение пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и аллергическими заболеваниями продолжает оставаться одной из основных неудовлетворенных потребностей. Пересмотренная парадигма ведения заболеваний, которая влечет за собой стратификацию пациентов с использованием эндотипов и мультимных биомаркеров для назначения таргетной терапии, заменит универсальный подход к аллергическим заболеваниям. Эндотип-ориентированный подход представляет собой современную методологию прецизионной медицины. Прецизионная медицина включает в себя ключевые характеристики: персонализированный уход, основанный на молекулярном, иммунологическом и функциональном эндотипировании заболевания, с участием пациента в процессе принятия решений о терапевтических действиях, а также с учетом прогностических и профилактических аспектов лечения.

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, прецизионная медицина, молекулярная аллергология, фенотип, эндотип, биомаркеры, практикующие врачи.

*Allergic pathology remains a worldwide problem, causing significant morbidity and mortality and a significant portion of health care costs. A heterogeneous dynamic combination of a not always regulated immune response, chronic inflammation and hyperreactivity of affected tissues determines the complexity of bronchial asthma, anaphylaxis, food allergy, allergic rhinitis, atopic dermatitis. Based on modern literature data, the article provides a comprehensive analysis of the development and practical application of an endotype-oriented approach in the diagnosis and treatment of allergic diseases. Successful management of patients with severe asthma and allergic diseases continues to be one of the major unmet needs. The revised disease management paradigm, which entails patient stratification using endotypes and multiomic biomarkers for targeted therapy, will replace a one-size-fits-all approach to allergic disease. The endotype-based approach is a modern methodology for precision medicine. Precision medicine includes key features: personalized care based on molecular, immunological and functional endotyping of the disease, with the participation of the patient in the process of making decisions about therapeutic actions, as well as taking into account the prognostic and preventive aspects of treatment.*

**Key words:** allergic diseases, precision medicine, molecular allergology, phenotype, endotype, biomarkers, practitioners.

HEALTHCARE. 2023; 11: 29—42.

ENDOTYPE-ORIENTED APPROACH IN ALLERGIC DISEASES — MODERN METHODOLOGY OF PRECISION MEDICINE

I. V. Vasilevsky

Аллергическая патология остается всемирной проблемой, вызывающей значительную заболеваемость и смертность и существенную часть расходов на здравоохранение. Гетерогенная динамическая комбинация не всегда регулируемого иммунного ответа, хронического воспаления и гиперреактивности пораженных тканей определяет сложность бронхиальной астмы, анафилаксии, пищевой аллергии, аллергического ринита и атопического дерматита. Быстро развивающаяся парадигма современ-

ного здравоохранения — это активная и индивидуализированная реакция на симптомы пациентов, сочетающая в себе точную диагностику и персонализированное лечение. Прецизионная медицина становится всеобъемлющей медицинской дисциплиной, требующей лучшего понимания биомаркеров, фенотипов, эндотипов, генотипов, региотипов заболеваний. Рост затрат на здравоохранение вместе с сомнительной эффективностью текущего лечения аллергических заболеваний способствовали

появлению эндотип-ориентированного подхода [1—3].

Прецизионную медицину можно определить как подход к лечению и профилактике заболеваний, принимая во внимание индивидуальную изменчивость генов, окружающей среды и образа жизни для каждого субъекта, и при использовании этого подхода повышается вероятность лечения «нужного пациента правильным лекарством в нужное время», с профилактическими мерами и методами лечения, адаптированными для каждого человека [4]. Прецизионная медицина — это адаптация лечебного ведения к индивидуальным особенностям, не только генетическим или геномным, но также экологическим и психосоциальным характеристикам и предпочтениям каждого пациента. Другие термины, которые часто используются как синонимы прецизионной медицины, — это специализированная медицина, стратифицированная медицина или таргетная медицина, которая в конечном итоге приведет к таргетной терапии. [5, 6].

Прецизионная медицина представляет собой новый подход, охватывающий четыре ключевые черты: персонализированный уход, основанный на молекулярном, иммунологическом и функциональном эндотипировании заболевания, с участием пациента в процессе принятия решений о терапевтических действиях, а также с учетом прогностических и профилактических аспектов лечения [7—9]. И при бронхиальной астме (БА), и при атопическом дерматите (АД) стратегия лечения движется в направлении персонализированной медицины в основном из-за гетерогенности заболеваний. Это наиболее важно, поскольку при данных заболеваниях в клинике в основном применяется универсальный подход, который сильно ограничивает эффективность лечения [10]. С позиций концепции персонализированной медицины стало ясно, что универсальный подход к аллергическим заболеваниям не подходит для лечения пациентов, характеризующихся высокой гетерогенностью. Реальная клиническая практика побудила к поиску биомаркеров для прогнозирования возникновения и исходов заболеваний [11]. Следует заметить, что, несмотря на огромное количество проведенных исследований, по-прежнему существует потребность в менее инвазивных методах отбора проб и более чувствительных маркерах [12].

Астма является наиболее распространенным хроническим респираторным заболеванием и поражает как детей, так и взрослых. В 2016 г. Глобальная инициатива по астме (GINA) заявила, что астма является гетерогенным заболеванием с множественными фенотипами [13]. Гетерогенность астмы реализуется в различных клинических проявлениях, разнонаправленных ответах на проводимое лечение, различных патофизиологических особенностях и результатах, связанных с разными патогенетическими механизмами, которые приводят к множественным фенотипам астмы [14]. Фенотипы астмы включают группы пациентов, имеющих сходные клинические или биологические особенности. БА с ранним началом, как правило, имеет аллергический фенотип и до сих пор изучалась наиболее широко. Этот фенотип астмы можно разделить на два основных типа с учетом наличия эозинофильного воспаления или аллергической сенсibilизации. Различные другие фенотипы астмы, например, астма, вызванная физической нагрузкой, а также астма, связанная с ожирением или курением, должны быть приняты во внимание при оценке состояния пациента. Тяжелая по степени тяжести астма, встречающаяся у 5—10 % всех пациентов, остается клинической проблемой. M. L. Fajt, S. E. Wenzel в своих работах указывают на показатели, которые помогают дифференцировать фенотипы астмы, они необходимы для более точного подхода к пациенту и лучшего понимания разнообразия астмы [15, 16]. По мнению цитируемых авторов, эти показатели БА могут быть следующими:

- этиология;
- триггеры;
- атопический статус;
- воздействие профессиональных раздражителей;
- привычка курить;
- форма тела и вес;
- возраст начала астмы;
- показатели функции легких и наличие фиксированной обструкции дыхательных путей;
- обратимость бронходилатации;
- симптомы заболевания (более сильный кашель, свистящее дыхание или одышка);
- уровень тяжести и скорость начала обострения астмы;
- поражение других систем органов, таких как кожа (крапивница/экзема, атопический дерматит)

или пищеварительной системы (эозинофильный эзофагит и т. д.);

вовлечение верхних дыхательных путей и/или носовых полипов и др.;

количество обострений;

продолжительность ремиссии БА;

ответ на терапию, такими препаратами как стероиды или антихолинергические и т. д.;

реакции на лекарства или вещества, особенно на аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты;

необходимость госпитализации или лечения в отделении интенсивной терапии (включая искусственную вентиляцию легких);

уровень контроля астмы;

лабораторные данные;

биомаркеры;

значение доли оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO).

Обобщая вышеприведенные данные, авторы подчеркивают, что тема, касающаяся фенотипов астмы, очень важна, поскольку персонализированное, индивидуально подобранное лечение, адаптированное к пониманию лежащих в основе фенотипических механизмов, дает гораздо лучшие результаты у пациентов с астмой. Они выделили следующие фенотипические варианты БА [15, 16]:

1. Фенотипы БА в зависимости от этиологии.

2. Фенотипы БА по клиническим характеристикам.

3. Фенотипы БА с сопутствующими заболеваниями.

4. Фенотипы БА по результатам исследования функции внешнего дыхания.

5. Фенотипы БА по клеточному составу воспаления дыхательных путей.

6. Фенотипы БА в зависимости от ответа на проводимую терапию и уровня контроля над астмой.

7. Фенотипы БА по уровню цитокинового профиля 2-го типа (современный подход).

В национальных российских и международных (GINA, 2018) рекомендациях по БА предлагается выделять 5 основных фенотипов БА [17, 18]:

- аллергическая;
- неаллергическая;
- с поздним дебютом;
- с фиксированной обструкцией дыхательных путей;
- при ожирении.

Определение фенотипических особенностей заболевания — требование времени, ибо актуальная в настоящее время концепция персонализированной медицины не предполагает создания отдельного лекарственного препарата или метода диагностики либо профилактики для каждого отдельного пациента, но требует подбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов/эндотипов БА) с наиболее полным ответом на данный препарат или метод диагностики, или профилактики заболевания. Иначе говоря, суть фенотипизации в медицине — это оптимизация диагностики, лечения и профилактики заболеваний [19, 20].

Дифференциация астмы на основе различной этиологии и связанных с заболеванием клинических биомаркеров вызвало новый интерес в свете потребности в прецизионной медицине. Этот подход основан на доступности таргетной терапии, улучшенном понимании структурных и иммунных изменений в респираторной системе, а также роли генетических и эпигенетических механизмов в развитии астмы [2, 21]. Корректное всестороннее фенотипирование с использованием анализа для выяснения новых взаимосвязей между клиническими, экологическими и биологическими характеристиками на современном этапе начало удовлетворять потребность в точном определении болезни [22, 23].

Следует заметить, что различных фенотипических признаков для характеристики конкретного пациента и особенностей течения БА у него недостаточно из-за множества перекрывающихся симптомов заболевания, поэтому важно понимание общего патофизиологического механизма, лежащего в основе астмы. В связи с этими фактами было разработано новое понятие — эндотипы астмы, которые определяются специфическими патобиологическими механизмами на молекулярном и клеточном уровнях [24]. В то время как фенотипы в основном объясняют и разделяют с помощью наблюдаемых («видимых») характеристик, эндотипы разделяют с использованием биомаркеров, особых характеристик заболевания, поддающихся количественному измерению факторов (признаков), которые позволяют различать физиологические и патологические процессы и могут использоваться в качестве направления для выбора терапии

и мониторинга терапевтического ответа [25—27]. Дифференцировка пациентов по особенностям эндотипов с целью выявления индивидуальных особенностей различных функциональных или патобиологических механизмов включает мультиомную характеристику. При этом эндотипы астмы идентифицируют в соответствии с геномными, транскриптомными, эпигеномными, протеомными и/или метаболическими профилями. Кроме того, иммунное профилирование позволяет связать фенотипы с эндотипами [28].

Эндотип — это подтип болезненного состояния, который определяется особым патофизиологическим механизмом, тогда как фенотип болезни определяет любую наблюдаемую характеристику болезни без какого-либо значения механизма. Другое ключевое понятие, связанное с эндотипированием заболевания, — это биомаркер, который измеряется и оценивается для изучения любых биологических или патогенных процессов, включая реакцию на терапевтическое вмешательство. Понимание эндотипов заболеваний, основанное на патофизиологических принципах с использованием биомаркеров и их проверка на клинически значимых исходах при астме, аллергическом рините, атопическом дерматите и пищевой аллергии будет иметь значение для успеха прецизионной медицины как нового подхода к ведению пациентов с аллергическими заболеваниями [29].

Чтобы определить фенотипы, которые составляют весь диапазон астмы, и найти пациентов, которые будут реагировать на определенные методы лечения, важно определить биомаркеры, которые помогут клиницисту выбрать правильную терапию для правильного пациента. Биомаркер можно определить как характеристику, которую можно измерить и оценить в качестве показателя нормальных или патологических биологических процессов или биологического ответа на терапевтическое вмешательство [30]. Биомаркеры, в основном указывающие на астму с высоким Т2, которые легко доступны для пациента, доступны для лечения астмы; они включают количество эозинофилов в крови и IgE в сыворотке, а также уровни периостина в сыворотке, уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и количество эозинофилов в мокроте. Использование подсчета эозинофилов в мокроте в каче-

стве биомаркера ответа на лечение кортикостероидами приводит к лучшим показателям исхода, главным образом, с точки зрения снижения частоты обострений по сравнению с использованием критерия тяжести симптомов [27].

В ранее проведенных исследованиях по фенотипированию бронхиальной астмы у детей на основании комплексного клинико-генетического анализа распределения выявленных информативных метаболических маркеров (аминокислотных и липидных показателей) у детей с БА в зависимости от принадлежности пациентов к определенным фенотипам гаптоглобина (Hr) подтверждено участие патобиологических процессов на молекулярном уровне (наличие эндотипов) в механизмах развития БА, что является важным и необходимым фактором при реализации стратегии персонификации проводимой диагностики и лечения БА. Обнаружен важный факт, что пациенты с БА и наличием фенотипа Hr 2-2 характеризуются более выраженной иммунологической реактивностью в сравнении с лицами, имевшими другие фенотипы Hr. Это позволило предположить, что фенотип Hr 2-2 является ассоциированным биологическим маркером БА [31].

При изучении взаимосвязи эндотипов детей с БА и особенностей адаптационно-приспособительных реакций получены данные, свидетельствующие о том, что энергетическое обеспечение механизмов долговременной адаптации при БА, являющейся стресс-индуцирующим фактором, связано с преобладанием катаболических процессов и переключением метаболизма на преимущественно липидный обмен. Пациенты, отнесенные к группе стресса в наибольшей степени иллюстрировали тесную связь метаболического уровня адаптоспособности организма (эндотипов) с иммунным уровнем [32]. Помимо изучения эндотипов при БА у детей, также установлен важный для практики факт генетического полиморфизма взаимосвязи между гиперреактивностью бронхов (БГР) на физическую нагрузку у больных с БА и полом ребенка. Исходные показатели БГР у девочек оказались значительно превышающими данный показатель у мальчиков с БА (соответственно  $85,0 \pm 8,2$  % и  $59,3 \pm 6,0$  %,  $p < 0,02$ ) [33].

В рамках задач прецизионной медицины с помощью генетико-дисперсионного анализа проведено комплексное исследование семей детей с БА (101 семья, всего 350 человек,

из них 113 пробандов). По результатам исследования выделено 3 фенотипа астмы: первый вариант течения с преобладанием атопии, второй вариант течения с выраженной гиперреактивностью бронхов и третий вариант с благоприятным течением. Каждый фенотип имел свои особенности с точки зрения клинических, онтогенетических и функциональных характеристик [34, 35].

Первый фенотип характеризовался: манифестацией заболевания в возрасте до 3 лет, преобладанием легкой и среднетяжелой формы БА, значительным числом неблагоприятных перинатальных факторов, способствующих сенсибилизации. Особенности вегетативного статуса у данных пациентов: эутопия в покое и нормосимпатикотонический тип вегетативной реактивности. Для флоуметрических показателей было характерно снижение объемных и скоростных характеристик с максимальными изменениями на уровне мелких бронхов по сравнению с другими фенотипами. Эмоциональной сфере детей из этого класса свойственно превалирование высокого уровня напряженности и замкнутости.

Особенности второго фенотипа следующие: клинические — более тяжелое течение астмы, манифестация в возрасте 5 лет, преобладание паторецепторных проявлений в виде возникновения приступов на воздействие неантигенных раздражителей; онтогенетические — значительный вклад неблагоприятных онтогенетических факторов; функциональные — вегетативный статус пациентов характеризовался ваготонией в покое при гиперсимпатикотоническом типе вегетативной реактивности. Анализ функции внешнего дыхания в сравнении с первым фенотипом выявил умеренное равномерное снижение всех скоростных показателей при значительно лучших значениях объемных показателей; психоэмоциональными особенностями были высокий уровень робости и релаксированности представителей класса.

Для третьего фенотипа было характерно: клинически — преобладание легкой степени астмы; по онтогенетическим особенностям — минимальное наличие неблагоприятных онтогенетических факторов; функциональная характеристика — эутопия в покое и нормосимпатикотонический тип вегетативной реактивности, большинство показателей компьютерной пикфлоуметрии приближались к возрастной норме.

В эмоциональном плане представители указанной формы характеризовались как общительные и склонные к риску.

Следует отметить, что два первых идентифицированных фенотипа астмы в проведенном исследовании имели значимые патогенетические механизмы, обусловленные генотипом. Третий фенотип реализовался при преимущественном влиянии неблагоприятных онтогенетических и средовых факторов. Характерным является тот факт, что данный фенотипический вариант обследованных пациентов был прогностически наиболее благоприятной формой БА у детей [36].

Открытия, сделанные в результате фундаментальных научных исследований за последний период, привели к значительному прогрессу в изучении патофизиологических процессов аллергических заболеваний, что оказало решающее влияние на понимание естественного течения, прогнозирование риска, выбор лечения или стратегии профилактики с учетом конкретных механизмов. В настоящее время описаны подтипы воспаления и сложных иммунорегуляторных сетей, а также причины отсутствия у пациентов с АЗ положительных ответов на проводимую терапию, что открывает путь для разработки новых диагностических инструментов и инновационных таргетных методов лечения АЗ [29].

Как было указано выше, БА гетерогенна, проявляется множеством фенотипов и, по крайней мере, двумя эндотипами, отражающими патобиологический механизм формирования заболевания. При появлении биологической терапии тяжелой по течению БА изменился существующий унифицированный подход, при котором потребовалась новая парадигма персонализированной медицины, основанная на воспалительном эндотипе БА, для лучшего понимания пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от специфической целевой терапии. В настоящее время выделяют 2 основных эндотипа БА — с доминированием Т2-воспаления (Т2-БА) и без такового — не-Т2-БА. Т2-БА характеризуется преимущественно эозинофильным воспалением в слизистой дыхательных путей, которое формируется в результате участия Th2-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), продуцирующих в избытке цитокины Т2-профиля — IL-4, IL-5, IL-13. IL-4 участвует в регуляции

пролиферации, дифференцировки и выживания Th2-клеток и синтеза IgE, играет важную роль в инициации аллергических реакций дыхательных путей и гуморальных реакций, тогда как IL-13 играет более важную роль в эффекторной фазе T2-иммунного ответа и достаточен для того, чтобы вызывать основные проявления аллергического заболевания, включая бронхиальную гиперреактивность (БГР), гиперпродукцию слизи, изменения гладких мышц дыхательных путей и субэпителиальный фиброз. И IL-4, и IL-13 также участвуют в миграции эозинофилов в ткани за счет стимуляции продукции эотаксина-3 и экспрессии молекул межклеточной адгезии. Функции так называемых родственных цитокинов IL-4 и IL-13 во многом пересекаются (дублируются) за счет широкой представленности рецепторов к ним как на клетках иммунной системы, так и на эпителиальных, гладкомышечных клетках и фибробластах. IL-5 играет важную роль в дифференцировке, выживании, миграции и активации эозинофилов, а стало быть, наравне с IL-4 и IL-13 является привлекательной терапевтической мишенью для биологических препаратов [37, 38].

В основе аллергической, аспириновой БА и БА с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку и поздней эозинофильной БА лежит преимущественно T2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками, и БА с очень поздним дебютом составляет не-T2-воспаление. Большая часть больных с тяжелой БА с эозинофильным воспалением в слизистой нижних дыхательных путей относится к T2-эндотипу БА, биомаркерами которого могут быть эозинофилы крови и мокроты, оксид азота в выдыхаемом воздухе, периостин, IgE. Для определения прогноза ответа на биологическую терапию у пациентов с тяжелой T2-БА наиболее целесообразно определение комплекса биомаркеров [27, 39].

В настоящее время определение эндотипа астмы (особенно тяжелой, неконтролируемой по течению) — это процесс, основанный на использовании биомаркеров. Идеального биомаркера не существует, и, в отличие от некоторых других заболеваний (например, гликированного гемоглобина, HbA1c, при диабете), биомаркеры астмы менее точны и до сих пор не пол-

ностью известны. Поскольку пока нет идеальных биомаркеров, нет и идеальной классификации эндотипов. Некоторые авторы предлагают разделение в соответствии с цитологией мокроты, другие используют клинические и молекулярные единицы для описания эндотипов астмы, но большинство авторов согласны с тем, что на основе биомаркеров астму можно разделить на две группы: астма с высоким уровнем T2 и астма с низким уровнем T2. Наиболее часто используется следующая классификация астмы: T2-высокий и T2-низкий типы, поскольку она наиболее полезна при выборе лечения, так как доступная таргетная терапия тяжелой астмы направлена прежде всего на T2-высокомолекулярный путь [15, 25].

Персонализация ведения пациентов с хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями, включая аллергическую патологию, активно разрабатывается в течение последнего времени. Одним из наиболее важных условий практического решения этого направления является выявление биомаркеров, обладающих высокой клинической информативностью. Биомаркеры или биологические маркеры — это измеряемые индикаторы, используемые для изучения любых аспектов здоровья или болезни. Любой тип анализов может быть биомаркером и может предоставить информацию о патофизиологии основного заболевания, течения болезни и/или ответе на лечение [40]. Они помогают врачу сделать предварительное заключение о том, есть ли признаки наличия или отсутствия заболевания, могут указывать на его тяжесть, прогрессирование заболевания, помогут выбрать наиболее эффективное лечение и/или послужат руководством по дальнейшему ведению пациента [29].

Рациональное использование биомаркеров позволяет выделить группу риска по развитию АЗ, предложить рациональную профилактику, в некоторых случаях обосновать диагноз и оценить тяжесть заболевания, оптимизировать противовоспалительную терапию, прогнозировать ответ на фармакотерапию, оценить вероятность развития будущих обострений, своевременно выделить пациентов с тяжелым течением заболевания, которым необходимо дифференцированно иницировать и провести биологическую терапию [31, 41].

Несмотря на достигнутые результаты в понимании патологических механизмов астмы,

атопического дерматита, характеризующихся аллергическим воспалением, в практическом здравоохранении существуют реальные трудности в связи с высокой гетерогенностью АЗ, что усложняет диагностику и терапевтический подход. Более того, некоторые из существующих в настоящее время стратегий лечения астмы и atopического дерматита по-прежнему в основном контролируют симптомы, но не приводят к полному излечению. Проведенное в России национальное исследование контроля астмы (НИКА) показало, что у 3 из 4 пациентов с БА не был достигнут контроль заболевания и у них существовал риск развития обострения в течение ближайшего года [42]. Вот почему ВОЗ подчеркивает тот факт, что, в частности бронхиальная астма, может быть отнесена к заболеваниям с «неудовлетворенными клиническими потребностями» [12].

Использование биомаркеров было усовершенствовано для того, чтобы охарактеризовать оба заболевания в соответствии с их клиническими признаками и облегчить последующее лечение. Несмотря на успехи, достигнутые в этом отношении, по-прежнему существует потребность в более качественных и чувствительных биомаркерах и в менее инвазивных методологиях отбора проб с целью специфической диагностики каждого проявления астмы и atopического дерматита и обеспечения наилучшего лечения с наименьшими страданиями для пациентов [12].

В последние годы успехи медицинских исследований в области аллергических заболеваний привели к лучшему пониманию того, что патологические состояния, характеризующиеся аллергическим воспалением, являются гетерогенными и проявляются у пациентов с высокой степенью вариабельности [43, 44]. Более того, большинство доступных в настоящее время методов лечения по-прежнему способны лишь облегчить симптоматику/симптомы, уменьшить воспаление, а некоторые из них частично предотвратить обострения и, возможно, изменить естественное течение болезни. Однако даже новейшие препараты на биологической основе не способны его вылечить. Не случайно, аллергические заболевания и особенно тяжелая астма и atopический дерматит были отмечены ВОЗ как неудовлетворенные клинические потребности [45].

Разработка современной стратегии лечения бронхиальной астмы движется в соответствии

с концепцией персонализированной медицины, в основном из-за гетерогенности заболевания. Это очень важно, поскольку при БА по-прежнему применяется универсальный подход, который сильно ограничивает эффективность лечения [46]. Поэтому астму лучше характеризовать путем определения эндотипов и фенотипов [43, 46]. Появление концепции эндотипов и фенотипов астмы подтолкнуло к необходимости лучшего понимания характеристик заболевания, чтобы иметь более персонализированный терапевтический подход и прогнозировать результаты лечения [12]. В настоящее время рекомендации по ведению аллергических заболеваний основаны на оценке симптомов, функции органов-мишеней, обострениях, потребности в неотложной терапии и ограничении качества жизни, при этом подчеркивается важность достижения контроля над заболеванием и снижения риска в будущем. Тем не менее доступные методы лечения просто обеспечивают долгосрочное облегчение симптомов и не излечивают болезнь, что делает более очевидным необходимость новых подходов к лечению аллергических заболеваний [1].

Обычно считается, что иммунный ответ 2-го типа лежит в основе atopической астмы и аллергического ринита, что является основой для концепции объединенных заболеваний дыхательных путей [47]. Иммунный ответ 2-го типа включает Th2-клетки, В-клетки 2-го типа, врожденные лимфоидные клетки 2-й группы (ILC), небольшую часть IL-4, секретирующих NK-клетки, IL-4, секретирующие NK-T-клетки, базофилы, эозинофилы и тучные клетки, а также их основные цитокины. Из сложной сети цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 в основном секретируются клетками иммунной системы, а ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33 и TSLP-тканевыми клетками, особенно эпителиальными. И врожденный, и приобретенный иммунный ответ вносят свой вклад в эндотипы иммунного ответа типа 2. Воспалительные клетки Th1/Th17 и неаллергические механизмы, такие как факторы окружающей среды, психосоциальный стресс, активация метаболических путей, резидентные клетки с ремоделированным фенотипом или дисфункция эпителиального барьера, дополнительно модулируют профиль воспаления, вызванного 2-м типом [39]. Кроме того, воспаление, вызванное 2-м типом, характеризуется высокой клеточной пластичностью, которая

позволяет клеткам адаптироваться к специфической воспалительной среде. Внутри эндотипа комплекса иммунного ответа типа 2 может существовать несколько субэндотипов, таких как IL-5-высокий, IL-13-высокий или IgE-высокий эндотип, и их преобладание различается между аллергическими заболеваниями [37].

Для заболеваний дыхательных путей, включая тяжелую астму, был предложен новый таксономический и управленческий подход, называемый излечимыми признаками, а эозинофилия включена в качестве излечимого признака, что указывает на потенциальный ответ на вмешательство с помощью кортикостероидов. У пациентов с тяжелой астмой выражено больше излечимых признаков, чем у пациентов с нетяжелой астмой, связанной с риском обострения астмы в будущем, что демонстрирует клиническую полезность оценки излечимых признаков. Среди признаков, которые наиболее сильно предсказывают риск обострения астмы, склонность к обострениям, депрессия, полипрагмазия, дисфункция голосовых связок и обструктивное апноэ во сне. Концепция излечимых признаков развивается параллельно с эндотипами и фенотипами и, вероятно, найдет свою нишу в персонализированной медицине [48].

Прецизионное эндотипирование, которое связывает патобиологические механизмы с видимыми свойствами через определенные биомаркеры и может быть преобразовано в диагностические тесты для конкретных путей, открывает стезю к точной классификации заболеваний и индивидуализированным целевым методам лечения. Ожидается, что оно изменит диагностический и терапевтический ландшафт всех медицинских дисциплин. Эндотип-ориентированное лечение по-прежнему сталкивается с множеством проблем, прежде чем будет внедрено в повседневную практику при аллергических заболеваниях и астме. В настоящее время большая часть исследований эндотипов проводится при тяжелых формах аллергических заболеваний, однако эндотипы следует рассматривать как самостоятельное заболевание. Раннее эндотипирование более легких пациентов или пациентов из группы риска может дать более полное представление о механизмах заболевания. На ранних стадиях заболевания предполагаемые эндотипы легче дифференцировать, в то время как по мере прогрессирования заболевания

поражаются другие типы клеток и структуры, что затрудняет различение каждого эндотипа. Устойчивость эндотипа является одним из основных вопросов. Хотя стабильный эндотип наблюдается при отсутствии обострения заболевания, изменения эндотипа могут наблюдаться во время обострений, у курильщиков или при переходе от астмы к синдрому перекрытия БА-ХОБЛ. Молекулярная классификация заболеваний, основанная на глубоком обучении, может использоваться для принятия решений по диагностике и лечению аллергических заболеваний [1].

Стратегия, основанная на эндотипах, должна быть смоделирована для каждой расы, возрастной группы и пола, поскольку эндотипы заболеваний также модулируются немодифицируемыми факторами, такими как раса/этническая принадлежность, пол и возраст. Например, нейтрофильное воспаление чаще встречается у женщин, подростков или пожилых людей, а также у населения Китая. Варианты гена 17q21 являются наиболее сильными известными генетическими детерминантами детской астмы, однако они существенно не влияют на риск астмы во взрослом возрасте или на восприимчивость к последствиям активного курения. Это контрастирует с данными, полученными у детей, и позволяет предположить, что этот локус связан с эндотипом астмы, характерным для детского возраста [49]. Когорта астмы всех возрастов (ALLIANCE) предлагает уникальную, интегративную и междисциплинарную структуру с комплексным молекулярным подходом в проспективной и одинаковой манере для всех возрастов, чтобы идентифицировать биомаркеры и предикторы различных исходов бронхообструктивных состояний и астмы у детей, а также их дальнейшего течения в зрелом возрасте [50]. К сожалению, по объективным причинам практика прецизионной (или персонализированной) медицины при БА пока отстает. Тем не менее введение специфических биологических методов лечения, таких как лечение моноклональными антителами к IgE и анти-IL5, на шаге 5 рекомендаций GINA открыло новую эру прецизионной медицины при астме. На данном этапе эти методы лечения как более финансово затратной терапии используются только при тяжелой неконтролируемой аллергической астме и при тяжелых эозинофильных фенотипах астмы [5, 51].

Следует согласиться с мнением А. Н. Пампуры и соавт., I. R. König и других исследователей о том, что практическая реализация достижений прецизионной медицины в области аллергических заболеваний принципиально изменяет подходы к реальной клинической практике и разработке новых научных направлений [41, 52]. Это позволяет разработать принципиально новые подходы к лечению и профилактике аллергических заболеваний, учитывающие эндотипы и фенотипы, а также множество индивидуальных особенностей (генетических, экологических, образа жизни и т. д.). Ключевую роль в разработке персонализированного ведения больных с хроническими неинфекционными воспалительными заболеваниями отводят биомаркерам, для которых определена четкая граница между состояниями «нормы» и «патологии». Рациональное использование достижений молекулярной аллергологии позволяет принципиально изменить течение заболеваний [38, 53].

Мониторинг концентрации маркеров активности воспаления после подтверждения диагноза БА может быть использован и как инструмент оценки ответа на терапию, которая в настоящее время носит симптоматический/патогенетический, но не излечивающий характер. Базисная терапия БА, изменяемая на основании биомаркеров, вероятно, могла бы снизить лекарственную нагрузку и риск будущих обострений. Для клинической практики представляют интерес и протективные биомаркеры, указывающие на риск формирования БА (например, белок СС16, или утероглобин) [54]. Концентрация утероглобина в сыворотке крови и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа ниже у пациентов с БА в сравнении со здоровыми добровольцами [54, 55]. Показано, что уровень белка СС16 исходно более низок у детей, которым впоследствии устанавливали диагноз БА; далее он постоянно понижается с увеличением стажа заболевания. Обнаружена выраженная обратная корреляция уровня секреторного белка СС16 в сыворотке крови и аллергической сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам [56]. В педиатрической когорте пациентов эозинофилия в периферической крови ( $\geq 300$  клеток/мкл) связана с большей тяжестью БА, большим количеством обострений, снижением ОФВ1/ФЖЕЛ, гиперреактивностью бронхов, утолщением стенки бронхов [57].

В заключение представленного материала, свидетельствующего о том, что эндотип-ориентированный подход при аллергических заболеваниях действительно является современной методологией прецизионной медицины, для практического здравоохранения ценным служит информация о сравнительной характеристике биологических маркеров бронхиальной астмы и использовании их на практике (табл. 1, 2).

Таким образом, разработка и использование в реальной клинической практике биомаркеров и молекулярное фенотипирование пациентов уже позволяет выделить группу риска по развитию БА, предложить рациональную профилактику, в некоторых случаях обосновать диагноз и оценить тяжесть заболевания. Для пациентов с уже установленным диагнозом БА применение биомаркеров контроля воспаления и прогноза ответа на терапию позволяет оценить вероятность развития будущих обострений и приверженность лечению, оптимизировать противовоспалительную терапию, выделить лиц с тяжелым течением БА, которым необходимо дифференцированно инициировать и провести биологическую терапию. Научные исследования предлагают обширный перечень биомаркеров при ведении пациентов с риском развития или наличием БА и других АЗ; каждая молекула обладает определенными показаниями к использованию и ограничениями в применении. Своевременный, обоснованный и индивидуальный выбор биомаркеров для измерения у конкретного пациента с БА может способствовать профилактике необратимых изменений бронхиальной стенки (ремоделирования), снижению лекарственной нагрузки, улучшению прогноза течения БА, а в конечном итоге — улучшению качества жизни пациентов с аллергическими заболеваниями [41].

Успешное ведение пациентов с тяжелой астмой и аллергическими заболеваниями продолжает оставаться одной из основных неудовлетворенных потребностей. Пересмотренная парадигма ведения заболеваний, которая влечет за собой стратификацию пациентов с использованием эндотипов и мультиомных биомаркеров для назначения таргетной терапии, заменит универсальный подход к аллергическим заболеваниям. Биомаркеры могут быть использованы для определения и классификации различных эндотипов. Это будет огромным подспорьем для разработки прецизионной

Таблица 1

**Сравнительная характеристика биомаркеров бронхиальной астмы  
(цит. по [41] с модификацией автора)**

Биомаркер	Биоматериал	Достоинства	Недостатки	Оптимальный возраст применения
Эозинофилы периферической крови	Цельная кровь	Доступность	Низкая специфичность	Без ограничений
Эозинофильный катионный белок	Сыворотка крови	Показатель активности аллергического воспаления	Умеренная специфичность	Без ограничений
Оксид азота (FeNO)	Выдыхаемый воздух	Активность воспаления в бронхиальной стенке. Неинвазивный	Большая лабильность показателя. Трудность экспираторного маневра	Старше 4 лет
Общий IgE	Сыворотка крови	Доступность	Неспецифический маркер	Без ограничений
Специфические IgE к ингаляционным аллергенам	Сыворотка крови	Возможность выявить этиологию заболевания и возможные риски	Необходимо различать сенсibilизацию и истинную аллергию	Без ограничений
Лейкотриен E4	Моча	Неинвазивность	Низкая специфичность	Без ограничений
Периостин	Сыворотка крови/назальный материал	Один из немногих маркеров ремоделирования	Некоторые противоречия в результатах исследований	Без ограничений
Тимический стромальный лимфопоэтин	Сыворотка крови	Высокие уровни коррелируют с высоким риском дебюта БА до клинических проявлений	Не отражает текущее состояние бронхиальной стенки. Может быть повышен из-за воспалительных изменений в коже или ЖКТ	Без ограничений

Примечание. При условии использования количественных валидизированных тест-систем, например, ImmunoCAP.

Таблица 2

**Показания к использованию отдельных биомаркеров (цит. по [41] с модификацией автора)**

Маркер	Риск возникновения БА (группа риска)	Рациональная профилактика	Тяжесть БА	Эндотип (выбор вида терапии)	Ответ на терапию	Мониторирование течения БА	Развитие других аллергических заболеваний
Эозинофилы периферической крови	Да	Нет	Нет	Да	Да	Косвенно	Да
Эозинофильный катионный белок	Косвенно	Нет	Нет	Косвенно	Да	Да	Нет
Оксид азота (FeNO)	Да	Нет	Косвенно	Да	Да	Да	Нет
Общий IgE	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Косвенно
Специфические IgE к ингаляционным аллергенам	Да	Да	Нет	Да	Нет	Косвенно	Да
Лейкотриен E4	Да	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет
Периостин	Нет	Нет	Нет	Косвенно	Нет	Косвенно	Нет
Тимический стромальный лимфопоэтин	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Да

медицины лечения астмы и аллергических заболеваний в целом. Подобная стратегия позволит более точно определять цели лечения, а также предоставит источник новых мишеней и, следовательно, новых методов лечения для каждого определенного эндотипа. И, безусловно, прецизионная медицина должна применяться ко всему спектру астмы и других АЗ, а не только к более тяжелым стадиям болезней [5, 29, 58].

#### Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. +375 17 282-91-32.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Agache I., Akdis C. A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1493—503.
2. Василевский И. В. Эндотип-ориентированный подход при изучении аллергических заболеваний. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.medlin-ks.ru/article.php?sid=102680>. Дата доступа: № 1197 от 24.10.2022.
3. Papapostolou N., Makris M. Allergic Asthma in the Era of Personalized Medicine. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (7): 1162.
4. Шляхто Е. В., Конради А. О. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2021; 1 (1): 6—20.
5. Chung K. F. Precision medicine in asthma: Linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24: 4—10.
6. Chung K. F. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *The Lancet Respiratory medicine.* 2013; 1 (8): 639—52.
7. Akdis C. A., Ballas Z. Precision medicine & precision health: building blocks to foster a revolutionary healthcare model. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1359—61.
8. Galli S. Toward precision medicine and health: promises opportunities and challenges in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1289—300.
9. Jameson J. L., Longo D. L. Precision medicine — personalized, problematic, and promising. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2229—34.
10. Bieber T., D'Erme A. M., Akdis C. A. et al. Clinical Phenotypes and Endophenotypes of Atopic Dermatitis: Where Are We, and where Should We Go? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (4): 58—64.
11. Shute J. Biomarkers of asthma. *Minerva Med.* 2022; 113 (1): 63—78.
12. Puzzovio P. G., Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 747364.
13. Reddel H. K., Bateman E. D., Becker A. et al. A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 622—39.
14. McIntyre A. P., Viswanathan R. K. Phenotypes and endotypes in asthma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2023; 1426: 119—42.
15. Fajt M. L., Wenzel S. E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 299—310.
16. Wenzel S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716—25.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. Режим доступа: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Дата доступа: 16.03.2019.
18. Global Initiative for Asthma. global strategy for asthma management and prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>. (accessed at 16 Marth 2019).
19. Василевский И. В. Взаимодействие лекарственных и фармакологический ответ. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2020; 1: 7—19.
20. Reyna M. E., Bedard M. A., Subbarao P. Lung function as a biomarker of health: an old concept rediscovered. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (2): 117—19.
21. Holgate S. T., Wenzel S., Postma D. S. Asthma. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15025.
22. Рубан А. П., Василевский И. В., Ростовец В. Н. Определение фенотипов бронхиальной астмы у детей с помощью генетико-дисперсионного анализа. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=102724>. Дата доступа: № 1198 от 31.10.2022.
23. Conrad L. A., Cabana M. D., Rastogi D. Defining Pediatric Asthma: Phenotypes to Endotypes and Beyond. *Pediatr. Res.* 2021; 90 (1): 45—51.
24. Lotvall J., Akdis C. A., Bacharier L. B. et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 355—60.
25. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: State of the art. *Asthma Res. Pract.* 2018; 4: 10.
26. Chung K. F. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170064.
27. Ненашева Н. М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология.* 2017; 4: 3—9.
28. Schoettler N., Strek M. E. Recent advances in severe asthma from phenotypes to personalized medicine. *Chest.* 2020; 157 (3): 516—28.
29. Agache I., Akdis C. A. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine Invited review article. *Allergology International.* 2016; 65 (3): 243—52.
30. Amur S., LaVange L., Zineh I. et al. Biomarker Qualification: toward a multiple stakeholder framework for biomarker development, regulatory acceptance, and utilization. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2015; 98 (1): 34—46.
31. Василевский И. В. Фенотипы гаптоглобина — биологические маркеры бронхиальной астмы. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2017; 1: 47—59.

32. Василевский И. В. Зависимость эндотипов детей с бронхиальной астмой от характера адапционно-приспособительных реакций. X юбилейная науч. практ. конфер. «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург — 2017». Материалы. Санкт-Петербург, 2017; 18—19.
33. Скепьян Е. Н., Василевский И. В. Бронхиальная гиперреактивность у детей с бронхиальной астмой. Монография: LAP — Lambert Academic Publishing GmbH Hand Co. KG. Heinrich-Böcking-Str. 6—8. Saarbrücken, Germany. 2012; 156 с.
34. Рубан А. П., Василевский И. В. Личностные особенности характера детей с бронхиальной астмой и их взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания. Медицинская панорама, 2013; 3: 26—8.
35. Рубан А. П., Ростовцев В. Н., Василевский И. В. Генетический подход к донозологической диагностике и прогнозу бронхиальной астмы у детей. В кн. «Проблемы оценки и прогнозирования состояния индивидуального и популяционного здоровья при воздействии факторов риска». СПб.: Крисмас+. 2015; 395—8.
36. Рубан А. П., Василевский И. В., Ростовцев В. Н. Фенотипы бронхиальной астмы у детей по результатам генетико-дисперсионного анализа. Материалы IX Российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний». Санкт-Петербург — 2015». СПб. 2015; 144—5.
37. Agache I., Sugita K., Morita H. et al. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 29.
38. Dramburg S., Hilger C., Santos A. F. et al. *Molecular Allergology User's Guide 2.0*. EAACI. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2023; First published.
39. Ненашева Н. М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. Пульмонология. 2019; 29 (2): 216—28.
40. Василевский И. В. Маркеры и формы наследственного предрасположения как основа прогнозирования бронхиальной астмы у детей. Автореферат дис. доктора медицинских наук. Санкт-Петербургский педиатрический медицинский институт. Санкт-Петербург. 1992; 40 с.
41. Пампура А. Н., Камаев А. В., Лебедево А. А. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы. Медицинский вестник Юга России. 2022; 13 (2): 91—101.
42. Архипов В. В., Григорьева Е. В., Гавришина Е. В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. Пульмонология. 2011; 6: 87—93.
43. Roth M., Stolz D. Biomarkers and personalised medicine for asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1802094.
44. Bakker D. S., Nierkens S., Knol E. F. et al. Confirmation of Multiple Endotypes in Atopic Dermatitis Based on Serum Biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147: 189—98.
45. Breiteneder H., Diamant Z., Eiwegger T. et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2293—311.
46. Narendra D., Blixt J., Hanania N. A. Immunological Biomarkers in Severe Asthma. *Semin. Immunol.* 2019; 46: 101332.
47. Muraro A., Lemanske R. F. Jr., Hellings P. W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis — PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1347—58.
48. McDonald V. M., Hiles S. A., Godbout K. et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology*. 2019; 24 (1): 37—47.
49. Kreiner-Moller E., Strachan D. P., Linneberg A. et al. 17q21 gene variation is not associated with asthma in adulthood. *Allergy*. 2015; 70 (1): 107—14.
50. Fuchs O., Bahmer T., Weckmann M. et al. The all age asthma cohort (ALLIANCE) — from early beginnings to chronic disease: a longitudinal cohort study. *BMC Pulm Med.* 2018; 18 (1): 140.
51. Breiteneder H., Peng Y. Q., Agache I. et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020; 75 (12): 3039—68.
52. König I. R., Fuchs O., Hansen G. et al. What is precision medicine? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700391.
53. Agache I., Palmer E., Sanver D. et al. Molecular allergology approach to allergic asthma. *Molecular. Aspects of Medicine*. 2022; 85, 101027.
54. Guerra S., Vasquez M. M., Spangenberg A. et al. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (3): 932—4.
55. Ma Y. N., Wang J., Lee Y. L. et al. Association of urine CC16 and lung function and asthma in Chinese children. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36 (4): 59—64.
56. Almontashiri S., Zhu Y., Han Y. et al. Club Cell Secreted Protein CC16: potential applications in prognosis and therapy for pulmonary diseases. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (12): 4039.
57. Konradsen J. R., Skantz E., Nordlund B. et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (8): 772—9.
58. Busse W. W., Castro M., Casale T. B. Asthma Management in Adults. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (1): 21—33.

## REFERENCES

1. Agache I., Akdis C. A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1493—503.
2. Vasilevsky I. V. Endotype-oriented approach in the study of allergic diseases. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=102680>. Access date: No. 1197 of 10/24/2022. [(in Russian)]
3. Papapostolou N., Makris M. Allergic Asthma in the Era of Personalized Medicine. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (7): 1162.
4. Shlyakhto E. V., Konradi A. O. Personalized Medicine. History, current state and future directions. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny*. 2021; 1 (1): 6—20.
5. Chung K. F. Precision medicine in asthma: Linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24: 4—10.
6. Chung K. F. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013; 1 (8): 639—52.

7. Akdis C. A., Ballas Z. Precision medicine & precision health: building blocks to foster a revolutionary healthcare model. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1359—61.
8. Galli S. Toward precision medicine and health: promises opportunities and challenges in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1289—300.
9. Jameson J. L., Longo D. L. Precision medicine — personalized, problematic, and promising. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2229—34.
10. Bieber T., D'Erme A. M., Akdis C. A. et al. Clinical Phenotypes and Endophenotypes of Atopic Dermatitis: Where Are We, and where Should We Go? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (4): 58—64.
11. Shute J. Biomarkers of asthma. *Minerva Med.* 2022; 113 (1): 63—78.
12. Puzzovio P. G., Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 747364.
13. Reddel H. K., Bateman E. D., Becker A. et al. A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 622—39.
14. McIntyre A.P., Viswanathan R. K. Phenotypes and Endotypes in Asthma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2023; 1426: 119—42.
15. Fajt M. L., Wenzel S. E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 299—310.
16. Wenzel S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716—25.
17. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Moscow: Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2018. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Date of access: 03/16/2019]. [(in Russian)]
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>. (accessed: 16 Marth 2019).
19. Vasilevsky I. V. Drug-gene interaction and pharmacological response. *International Reviews: Clinical Practice and Health.* 2020; 1: 7—19. [(in Russian)]
20. Reyna M. E., Bedard M. A., Subbarao P. Lung function as a biomarker of health: an old concept rediscovered. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (2): 117—19.
21. Holgate S. T., Wenzel S., Postma D. S. Asthma. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15025.
22. Ruban A. P., Vasilevsky I. V., Rostovtsev V. N. Determination of phenotypes of bronchial asthma in children using genetic analysis of variance. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=102724>. Access date: No. 1198 of 10/31/2022. [(in Russian)]
23. Conrad L. A., Cabana M. D., Rastogi D. Defining Pediatric Asthma: Phenotypes to Endotypes and Beyond. *Pediatr. Res.* 2021; 90 (1): 45—51.
24. Lotvall J., Akdis C. A., Bacharier L. B. et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 355—60.
25. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: State of the art. *Asthma Res. Pract.* 2018; 4: 10.
26. Chung K. F. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170064.
27. Nenasheva N. M. The value of biomarkers in the diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Practical pulmonology.* 2017; 4: 3—9. [(in Russian)]
28. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma from phenotypes to personalized medicine. *Chest.* 2020; 157 (3): 516—28.
29. Agache I., Akdis C. A. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine Invited review article. *Allergology International.* 2016; 65 (3): 243—52.
30. Amur S., LaVange L., Zineh I. et al. Biomarker Qualification: toward a multiple stakeholder framework for biomarker development, regulatory acceptance, and utilization. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2015; 98 (1): 34—46.
31. Vasilevsky I.V. Haptoglobin phenotypes are biological markers of bronchial asthma. *International Reviews: Clinical Practice and Health.* 2017; 1: 47—59. [(in Russian)]
32. Vasilevsky I. V. Dependence of endotypes of children with bronchial asthma on the nature of adaptive responses. X Anniversary scientific. practical conf. Vorontsov readings. St. Petersburg — 2017». *Materials. St. Petersburg.* 2017; 18— 19. [(in Russian)]
33. Skepyan E. N., Vasilevsky I. V. Bronchial hyperreactivity in children with bronchial asthma. Monograph: LAP — Lambert Academic Publishing GmbH Hand Co.KG.Heinrich-Bocking-Str. 6—8. Saarbrucen, Germany. 2012; 156 p. [(in Russian)]
34. Ruban A. P., Vasilevsky I. V. Personal characteristics of the character of children with bronchial asthma and their relationship with indicators of the function of external respiration. *Medical panorama,* 2013; 3: 26—8. [(in Russian)]
35. Ruban A. P., Rostovtsev V. N., Vasilevsky I. V. Genetic approach to prenosological diagnosis and prognosis of bronchial asthma in children / In the book “Problems of assessing and predicting the state of individual and population health under the influence of risk factors” St. Petersburg: Krismas +. 2015; 395—8. [(in Russian)]
36. Ruban A. P., Vasilevsky I. V., Rostovtsev V. N. Phenotypes of bronchial asthma in children according to the results of genetic analysis of variance / Proceedings of the IX Russian Forum with International Participation «Children's Health: Prevention and Treatment of Socially Significant Diseases. St. Petersburg — 2015». SPb. 2015; 144—5. [(in Russian)]
37. Agache I., Sugita K., Morita H. et al. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 29.
38. Dramburg S., Hilger C., Santos A. F. et al. Molecular Allergology User's Guide 2.0. EAACI. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2023; First published.
39. Nenasheva N. M. T2-bronchial asthma: endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonology.* 2019; 29 (2): 216—28. [(in Russian)]
40. Vasilevsky I. V. Markers and forms of hereditary predisposition as the basis for predicting bronchial asthma in children. Abstract dis. doctor of medical sciences. St. Petersburg Pediatric Medical Institute. St. Petersburg, 1992; 40 p. [(in Russian)]

41. Pampura A. N., Kamaev A. V., Lebedenko A. A. Biomarkers of asthma in children. New opportunities, real practice and prospects. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2022; 13 (2): 91—101. [(in Russian)]
42. Arkhipov V. V., Grigoryeva E. V., Gavrishina E. V. Asthma control in Russia: results of the NIKA multicenter observational study. *Pulmonology*. 2011; 6: 87—93.
43. Roth M., Stolz D. Biomarkers and personalised medicine for asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1802094.
44. Bakker D. S., Nierkens S., Knol E. F. et al. Confirmation of Multiple Endotypes in Atopic Dermatitis Based on Serum Biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147: 189—98.
45. Breiteneder H., Diamant Z., Eiwegger T. et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2293—311.
46. Narendra D., Blixt J., Hanania N. A. Immunological Biomarkers in Severe Asthma. *Semin. Immunol.* 2019; 46: 101332.
47. Muraro A., Lemanske R. F. Jr., Hellings P. W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis — PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1347—58.
48. McDonald V. M., Hiles S. A., Godbout K. et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology*. 2019; 24 (1): 37—47.
49. Kreiner-Moller E., Strachan D. P., Linneberg A. et al. 17q21 gene variation is not associated with asthma in adulthood. *Allergy*. 2015; 70 (1): 107—14.
50. Fuchs O., Bahmer T., Weckmann M. et al. The all age asthma cohort (ALLIANCE) — from early beginnings to chronic disease: a longitudinal cohort study. *BMC Pulm Med.* 2018; 18 (1): 140.
51. Breiteneder H., Peng Y. Q., Agache I. et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020; 75 (12): 3039—68.
52. Konig I. R., Fuchs O., Hansen G. et al. What is precision medicine? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700391.
53. Agache I., Palmer E., Sanver D. et al. Molecular allergology approach to allergic asthma. *Molecular Aspects of Medicine*. 2022; 85, 101027.
54. Guerra S., Vasquez M. M., Spangenberg A. et al. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (3): 932—4.
55. Ma Y. N., Wang J., Lee Y. L. et al. Association of urine CC16 and lung function and asthma in Chinese children. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36 (4): 59—64.
56. Almunashiri S., Zhu Y., Han Y. et al. Club Cell Secreted Protein CC16: potential applications in prognosis and therapy for pulmonary diseases. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (12): 4039.
57. Konradsen J. R., Skantz E., Nordlund B. et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (8): 772—9.
58. Busse W. W., Castro M., Casale T. B. Asthma Management in Adults. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (1): 21—33.

Поступила 14.08.2023.

Принята к печати 27.10.2023.



<sup>1,3</sup>О. Н. ШИШКО, <sup>1</sup>Е. Г. МОХОРТ, <sup>1</sup>Е. И. ШИШКО, <sup>2</sup>Я. С. МИНИЧ,  
<sup>2</sup>Н. Г. АНТОНЕВИЧ, <sup>2</sup>А. Е. ГОНЧАРОВ, <sup>1</sup>Т. В. МОХОРТ

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА С ПРИМЕНЕНИЕМ БИМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ ТОЛЕРОГЕННЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь  
<sup>2</sup>Минский городской клинический эндокринологический центр, Минск, Беларусь  
<sup>3</sup>Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

**Цель исследования** — оценка безопасности использования толерогенных дендритных клеток (толДК) для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) (ClinicalTrials.gov 26.01.2022, NCT05207995).

**Материал и методы.** В исследование включены 16 пациентов с СД1, получавших клеточную терапию с использованием толДК (3—5 раз с интервалом в 1 мес подкожно). Количество примированных клеток CD209+ в толДК варьировало от 1,0 до 4,8 млн, их жизнеспособность — от 86 до 98,2 %.

**Результаты.** Ни у одного пациента не возникло местных или системных побочных реакций на введение толДК. Температура тела у всех пациентов была в пределах нормы, изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений не наблюдалось. Аллергических реакций немедленного типа зарегистрировано не было. Средняя суточная доза инсулина до начала терапии составляла  $0,56 \pm 0,16$  Ед/кг/сут, а после проведения терапии —  $0,52 \pm 0,18$  Ед/кг ( $p > 0,05$ ). Не отмечено изменений содержания HbA1c. Базальный уровень С-пептида увеличился по абсолютным значениям и AUC.

**Заключение.** Полученные результаты не позволяют оценить эффективность терапии, но указывают на хорошую безопасность применения толДК у пациентов с СД1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, биомедицинский клеточный продукт на основе толерогенных дендритных клеток, безопасность, переносимость.

**Objective.** Study to assess the safety of the use of tolerant dendritic cells (toIDC) for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) (ClinicalTrials.gov 26.01.2022, NCT05207995).

**Materials and methods.** The study included 16 patients with DM1 who received cell therapy using toIDC (3—5 times with an interval of 1 month subcutaneously). The number of primed CD209+ cells in toIDC ranged from 1,0 to 4,8 million, and their viability ranged from 86 to 98,2 %.

**Results.** None of the patients had local or systemic adverse reactions to the administration of toIDC. Body temperature in all patients was within normal limits, changes in blood pressure, heart rate were not observed. No immediate allergic reactions were registered. The average daily dose of insulin before the start of therapy was  $0,56 \pm 0,16$  U/kg/day, and after therapy —  $0,52 \pm 0,18$  U/kg ( $p > 0,05$ ). There were no changes in the HbA1c level. The basal level of C-peptide increased in absolute values and AUC.

**Conclusion.** This results do not allow us to evaluate the effectiveness of the therapy, but indicate good safety of using toIDCs in patients with T1DM.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, biomedical cell product based on tolerant dendritic cells, safety, tolerability.

HEALTHCARE. 2023; 11: 43—50.

SAFETY AND PORTABILITY ASSESSMENT THE METHOD OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IMMUNOTHERAPY USING A BIOMEDICAL CELL PRODUCT BASED ON TOLERANT DENDRITIC CELLS

V. M. Shyshko, A. G. Mokhort, A. I. Shyshko, Ya. S. Minich, N. G. Antonevich, A. E. Goncharov, T. V. Mokhort

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) — многофакторное аутоиммунное органоспецифическое заболевание, основной характеристикой которого является разрушение  $\beta$ -клеток вследствие aberrантной активации различных звеньев системы иммунитета. Современный подход к лечению СД1 основан на пожизненной заместительной терапии оптимизированными

препаратами инсулина с использованием современных средств доставки инсулина и мониторинга гликемии, однако цель полного излечения СД1 остается недостижимой. Исследования, направленные на изучение механизмов, ответственных за разрушение  $\beta$ -клеток, определяют актуальность разработки стратегий, основанных на иммунотерапии для сохранения

и восстановления секреции инсулина у пациентов с СД1. Важность сохранения инсулин-продуцирующей функции определяется снижением риска гипогликемических эпизодов, что имеет принципиальное значение для качества и продолжительности жизни, замедления развития микрососудистых осложнений.

В США проведено исследование, в которое вошли люди, болеющие СД1 в течение 50 и более лет («медалисты»), было установлено наличие остаточной секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы даже у тех пациентов, у которых не выявлялся С-пептид. Авторы данной работы полагают, что при длительном аутоиммунном процессе возможно восполнение утраченных  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В свою очередь новые методы терапии должны оказывать иммуномодулирующий эффект, который позволит сохранить функционально активные  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, обеспечить условия их регенерации и тем самым уменьшить количество приема экзогенного инсулина [1].

По данным национального регистра сахарного диабета продолжительность жизни пациентов с СД1 в Республике Беларусь в 2022 г. составила 57,3 года, что определяет актуальность использования различных подходов, направленных на оптимизацию ведения этой категории пациентов.

Современные стратегии иммунотерапии СД1 разделяют на антигеннезависимые и антигензависимые. Антигензависимые стратегии включают использование вакцин на основе аутоантигенов, полученных из  $\beta$ -клеток, возможности адаптивного переноса и специфическую отмену аутореактивного клона Т-клеток путем нацеливания на механизмы презентации антигена, способы  $\beta$ -клеточной терапии (заместительной посредством органной или клеточной трансплантации) и потенциал регенерации  $\beta$ -клеток. Антигеннезависимые (неантигенспецифические) вмешательства включают потенциал использования препаратов, вызывающих иммуносупрессию, терапию на основе антител (Anti-CTLA-4, Anti-CD3, Anti-CD2 и др.), стратегии, основанные на эффектах цитокинов (IL-1a/IL-1b, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12/23, и др.), витаминов (никотинамид) и потенциальных влияний на Т-регуляторные клетки (супрессия, удаление, Anti-CD3 и др.) и на В-клетки (Anti-CD2) [2].

Альтернативным направлением терапии является клеточная иммунотерапия, включающая

использование дендритных клеток (ДК), гемопоэтических стволовых клеток и мезенхимальных стволовых клеток. ДК относятся к группе антигенпрезентирующих клеток. Основной их функцией является обработка и презентация антигена. ДК способны как стимулировать (зрелые ДК), так и тормозить иммунные реакции (толерогенные ДК — толДК). ТолДК действуют главным образом посредством индукции Т-клеточной анергии и стимуляции формирования регуляторных Т-лимфоцитов за счет секреции противовоспалительных цитокинов и повышения экспрессии ингибирующих молекул на своей поверхности. Исследования последних лет указывают на возможность применения толДК в лечении аутоиммунных заболеваний. Для лечения заболеваний, имеющих в основе нарушение иммунологической толерантности, лечебное средство должно обладать способностью избирательно элиминировать лишь аутореактивные лимфоциты — антигенспецифические клетки (АСК), которые участвуют в иммунном воспалении и повреждении тканей. При этом необходимо не затрагивать иммунитет в целом. Данная задача может быть осуществлена при помощи использования биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе толДК.

ТолДК возможно дифференцировать из клеток-предшественников: моноцитов (цельная периферическая кровь) или гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг), а затем культивировать. Разработаны различные протоколы получения толДК в качестве лечебных средств при СД1. Полученные толДК способны формировать периферическую толерантность, подавляя иммунный ответ против определенных аутоантигенов, что делает их важным персонализированным терапевтическим средством в лечении заболеваний с аутоиммунным компонентом в этиопатогенезе. Исследования показали эффективность толДК, праймированных антигенами  $\beta$ -клеток, при использовании на ранних стадиях болезни у животных [3, 4].

Клиническое исследование лечения СД1 на основе толДК подтверждает их безопасность (Clinicaltrials.gov идентификатор: NCT00445913). В этом экспериментальном исследовании использованы аутологичные ДК, полученные из моноцитов, которые обработаны антисмысловыми модифицированными олигонуклеотидами, нацеленными на первичные транскрипты CD40, CD80 и CD86 костимулирующие молекулы [5].

В эксперименте на мышах введение этих толДК обладает иммуносупрессивным эффектом. Полученные данные демонстрируют, что прямое вмешательство в экспрессию основных костимулирующих молекул на клеточной поверхности на уровне транскрипции обеспечивает защиту от диабета, частично способствуя пролиферации и/или выживанию регуляторных Т-клеток. Данный подход является полезным инструментом, с помощью которого можно изучать DC-опосредованную активацию регуляторных Т-клеток, а также потенциальным вариантом лечения СД1 [6].

Накапливающиеся данные показывают, что толДК действуют через несколько уровней иммунной регуляции, останавливая деструкцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, прогрессирование аутоиммунной дисгликемии в клинической СД1, требующий введения инсулина, и сохраняют критическую массу  $\beta$ -клеток. ТолДК имеют ряд общих фенотипов и механизмов действия независимо от метода, с помощью которого они получены *ex vivo*. С точки зрения безопасности это дает уверенность в том, что пришло время протестировать наиболее изученные толДК в клинических исследованиях фазы II при СД1, особенно с учетом того, что толДК уже тестируются при других аутоиммунных заболеваниях [7]. А также пора усовершенствовать маркеры чистоты и «универсализировать» методы, с помощью которых генерируются БМКП. Для оценки ожидаемого эффекта авторами будут проведены исследования с измерением С-пептида, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уровня глюкозы натощак и после приема пищи.

Опубликованные результаты позволили нам инициировать исследование по применению БМКП на основе толДК для лечения пациентов с СД1 (ClinicalTrials.gov 26.01.2022, идентификатор NCT05207995).

Цель данного этапа исследования — оценка безопасности и переносимости БМКП на основе толДК у пациентов с СД1.

### Материал и методы

В исследование включены 16 пациентов с СД1 (средний возраст  $31,7 \pm 7,3$  года, длительность заболевания —  $11,3 \pm 3,1$  мес). Диагноз СД1 подтвержден клинически и наличием позитивных диабет-ассоциированных антител (АТ).

Критерии включения пациента в исследование: установленный диагноз СД или LADA, подтвержденный по данным клинического наблюдения и наличия позитивных диабет-ассоциированных АТ у пациентов женского и мужского пола в возрасте  $\geq 18$  лет и  $< 45$  лет; сохраненная остаточная секреция  $\beta$ -клеток (уровень С-пептида не менее  $-20\%$  от нижней границы референсного интервала); письменное информированное согласие, а также способность пациента читать, понимать, следовать процедурам исследования и заполнять, при необходимости, требуемую документацию.

Критерии исключения: беременность или планирование беременности, период грудного вскармливания; неконтролируемая артериальная гипертензия или манифестная сердечно-сосудистая патология; некомпенсированные заболевания щитовидной железы или надпочечников, сопровождающиеся нарушением функции; хронические инфекционные заболевания (СПИД, вирусный гепатит В, С, туберкулез), острые или хронические заболевания в стадии декомпенсации, наличие любой злокачественной опухоли в течение последних 5 лет; хронические и затяжные психические расстройства; любое другое медицинское состояние, которое может быть связано с повышенным риском для пациента или может повлиять на исходы или оценки исследования.

После забора клинического материала в Институте биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси подготовлен персонализированный БМКП-толДК по ранее разработанной методике с модификациями [9, 10]. У пациентов осуществляли забор 50 мл венозной крови в асептических условиях. Кровь помещали в стерильные пробирки с раствором гепарина. Транспортировали кровь пациента в лабораторию в течение не более 4 ч с момента забора. МПК получали путем центрифугирования образца на градиенте плотности фиколл-пака (плотность 1077 г/л). МПК перемещали в культуральные флаконы для адгезии моноцитов, после чего отмывали моноциты от не прикрепившихся клеток. Далее культивировали моноциты в питательной среде AIM-V, содержавшей рекомбинантные человеческие цитокины (50 нг/мл ГМ-КСФ и 25 нг/мл ИЛ-4), 2 % АВ0-сыворотку и витамин D3 (20 нг/мл). На 4-е сутки незрелые ДК отмывали от среды и пересеивали на аллогенную культуру мезенхимальных стволовых

клеток обонятельной выстилки (МСК ОВ). Культивировали в течение 2 сут в питательной среде AIM-V (50 нг/мл ГМ-КСФ, 25 нг/мл ИЛ-4, 2 % АВ0-сыворотка, витамин D3 20 нг/мл), добавляли пептиды синтетические антигена GAD65 (пул лиофилизированных 15 мерных пептидов с перекрытием в 11 аминокислот, покрывающих полную последовательность декарбоксилазы глутаминовой кислоты человека). МСК ОВ предварительно были проверены на отсутствие контаминации вирусными патогенами (герпес 1, 2 и 6-го типа, вирус Эпштейна-Барр, цитомегало-вирус).

Через 3-е суток отмывали толДК от среды и инкубировали с моноклональными антителами для оценки фенотипа клеток по следующим маркерам: CD209, CD85k, CD274, HLA-DR и зонд для идентификации мертвых клеток 7AAD. Учитывали образцы методом проточной цитометрии.

Проведена дифференциация толДК от незрелых ДК при помощи сверточной нейронной сети (CNN) в программе AMNIS AI. Клетки, инкубированные с антителами к молекулам CD209, CD274 и HLA-DR, учитывали на визуализирующем проточном цитометре AMNIS ImageStreamX mkII. Записывали минимум 5000 изображений при увеличении 60 в каналах светлого поля (*brightfield*), темного поля (*darkfield*) и 3 каналах флюоресценции. Нейронная сеть на основании анализа изображений клеток на различных каналах делает выводы о принадлежности их к определенным популяциям.

Критерии контроля качества БМКП-толДК:

1. Морфология клеток: клетки круглой или овальной формы размером от 12 до 22 мкм с цитоплазматическими отростками разной длины.

2. Жизнеспособность толДК не менее 85 %.

3. Примесь МСК ОВ — не более  $5 \cdot 10^5$  клеток.

4. Экспрессия CD209 толДК — более 90 %.

5. Средняя интенсивность флюоресценции HLA-DR клетками всей популяции должна быть не менее чем на 20 % ниже по сравнению с аналогичным показателем культуры незрелых ДК того же донора/пациента, полученных параллельно с толДК, и/или по результатам автоматизированного определения с использованием нейросети вероятность принадлежности исследуемых клеток к дифференцированным толДК составляет более 65 %.

6. Отсутствие бактериальной и грибной контаминации (стерильность).

7. Общее число толДК в 1 единице БМКП должно составлять не менее  $110^6$  кл/мл.

Пациентам, включенным в исследование, под наблюдением врача был введен БМКП-толДК в условиях процедурного кабинета Минского городского клинического эндокринологического центра (первое введение — через 8 сут после забора крови и подготовки БМКП-толДК). Клеточная терапия предполагает 2—5-кратное введение БМКП-толДК с интервалом 1 мес.

Для оценки безопасности и переносимости пациенты осматриваются непосредственно после введения БМКП-толДК в течение 60 мин, а также через 1, 3, 6, 12 мес после введения БМКП-толДК с проведением общеклинического осмотра и обследования, мониторинга суточной дозы инсулина, контроля суточных показателей гликемии (3-суточное мониторирование глюкозы), оценкой уровней HbA1c, базального и стимулированного (стандартный завтрак) С-пептида (с забором крови через 120 мин), уровней аутоантител к компонентам  $\beta$ -клеток.

Определение уровня С-пептида проводится методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на анализаторе Cobas E 411 (Roche Diagnostics (Германия); диабет-ассоциированных антител — методом количественного иммуноферментного анализа в сыворотке крови на анализаторе Freedom Evo (Tescan), HbA1c определяется методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе «Biorad». С целью оценки глюкометаболических показателей наряду с определением уровня гликемии в рамках самоконтроля и лабораторного исследования, дополнительно был проведен непрерывный мониторинг глюкозы крови (в течение 3 сут) с использованием системы Medtronic Guardian Connect. Для оценки гликемии использованы критерии TIR, TBR, TAR. При статистической обработке данных применяли методы описательной статистики и непараметрического анализа при помощи следующих программ: STATISTICA, версия 10 (StatSoft, США), Excel 2017.

### Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й (n=16) и 2-й группы до проведения терапии БМКП определялся уровень антител к компонентам  $\beta$ -клеток: островковому антигену (ICA), тирозинфосфатазе (IA-2), глутаматдекарбоксилазе (GAD), транспортеру цинка-8 (Zn8T).

Позитивные антитела к IA-2 выявлены у 36 % пациентов, к Zn8T — у 63 %, к GAD — у 90 %, антитела к ICA выявлены не были. У 5 пациентов определялись позитивные титры антител к IA-2, GAD и Zn8T.

После проведения скрининга по определению аутоантител основным антигеном для праймирования толДК выбран белок глутаматдекарбоксилаза (GAD65) в виде пула пептидов, покрывающих полную последовательность белка. Изготовленные БМКП-толДК были праймированы пептидом GAD65 и соответствовали всем критериям контроля качества.

Девяти пациентам БМКП-толДК введены 5-кратно, 3 — 4-кратно, 3 — 3-кратно, 1 — 1-кратно (табл. 1)

В составе 1 дозы БМКП-толДК, используемого для проведения клеточной терапии, количество CD209<sup>+</sup> праймированных клеток колебалось от 1,0 до 4,8 млн, их жизнеспособность варьировала в пределах 86,0—99,1 %.

Ни у одного пациента не было отмечено неблагоприятных реакций на проведение биологической пробы и введение исследуемого БМКП. У пациентов не выявлено местных и системных побочных реакций. Температура тела у всех пациентов была в пределах нормальных значений, не отмечены изменения АД, ЧСС. Аллергические реакции немедленного типа не зарегистрированы. Пациенты хорошо перенесли процедуру введения БМКП-толДК и готовы продолжать участие в исследовании. Данные результата наблюдения пациентов че-

рез 60 мин после 1-го введения БМКП представлены в табл. 2.

В ходе иммунотерапии проводилось исследование клинико-лабораторных показателей состояния пациентов. Мониторинг включал осмотр через 1, 3, 6 и 12 мес после введения БМКП-толДК с проведением общеклинического осмотра и обследования, мониторинга суточной дозы инсулина, контроля суточных показателей гликемии (3-суточное мониторирование глюкозы), оценкой уровней HbA<sub>1c</sub>, базального и стимулированного (стандартный завтрак) С-пептида (с забором крови через 120 мин), уровней аутоантител к компонентам β-клеток.

По данным общеклинического осмотра (масса тела, АД, ЧСС, состояние кожных покровов и т. д.) не было получено изменений статуса пациентов.

Средняя суточная доза инсулина до терапии составила 0,56±0,16 ЕД/кг (от 0,27 до 0,8). На фоне терапии — незначительно снизилась до 0,52±0,18 ЕД/кг, однако достоверных различий выявлено не было (p>0,05). У пациентов, получивших 5-кратное введение БМКП (5 пациентов), суммарная суточная доза снизилась в 2 раза — с 0,6 (до терапии) до 0,3 ЕД/кг (после) у 1, у 4 — доза инсулина осталась прежней (0,2—0,5 ЕД/кг).

Оценка уровня HbA<sub>1c</sub> не выявила достоверных изменений (до терапии среднее значение составило 6,29±0,89 %, после терапии — 6,1±0,92 % (p>0,05)). Также не были отмечены различия в оценке результатов самоконтроля гликемии.

Таблица 1

**Характеристика пациентов, включенных в исследование и кратность введения БМКП-толДК**

ID пациента	Пол/возраст	Давность заболевания, мес	Количество введений (доз) БМКП толДК	Количество CD209 <sup>+</sup> толДК, млн
03Б	ж/35	13	5	9,4 (1,2; 3,1; 1,5; 1,0; 2,6)
06С	ж/39	13	5	7,7 (1,1; 1,0; 1,9; 1,0; 2,7)
08Я	м/31	12	3	4,4 (1,5; 1,2; 1,7)
14Ш	ж/31	10	5	13,8 (1,8; 3,8; 3,7; 2,3; 2,2)
02С	м/37	13	5	9,5 (1,2; 1,5; 2,5; 2,6; 1,7)
15Ю	м/25	10	5	12,4 (1,7; 4,8; 2,4; 1,7; 1,8)
18В	ж/31	8	5	11,1 (1,7; 2,6; 1,2; 2,7; 2,9)
13Ч	ж/35	13	5	5,5 (1,0; 1,1; 1,1; 1,0; 1,3)
11Г	м/30	11	5	5,9 (1,0; 1,0; 1,4; 1,0; 1,5)
16Я	ж/26	9	5	8,1 (2,7; 1,0; 1,6; 1,4; 1,4)
20П	м/41	7	4	9,0 (1,5; 2,3; 2,5; 2,7)
19Ш	м/23	6	4	8,8 (1,2; 3,4; 1,5; 2,7)
21М	м/40	5	4	7,5 (1,7; 2,3; 1,7; 1,8)
23К	ж/32	12	3	8,3 (3,4; 2,7; 2,2)
24В	м/30	14	1	1,2
25М	ж/18	2	3	4,2 (1,6; 1,0; 1,6)

## Результаты наблюдения пациентов после введения БМКП тол-ДК

Пациент	Местная реакция	Динамика АД	Динамика ЧСС	t	ЧД	Жалобы
1	—	—	—	36,6	15	—
2	—	—	—	36,0	14	—
3	—	—	—	36,2	16	—
4	—	—	—	36,8	13	—
5	—	—	—	35,9	14	—
6	—	—	—	36,8	16	—
7	—	—	—	36,1	15	—
8	—	—	—	36,3	12	—
9	—	—	—	36,7	16	—
10	—	—	—	35,9	14	—
11	—	—	—	36,0	15	—
12	—	—	—	36,8	18	—
13	—	—	—	36,1	14	—
14	—	—	—	36,4	15	—
15	—	—	—	35,8	13	—
16	—	—	—	36,0	17	—

Четырем пациентам 1-й группы проведен непрерывный мониторинг гликемии до и в течение проводимой терапии БМКП. Целевой диапазон гликемии был определен от 3,9 до 10,0 ммоль/л.

Средний период использования мониторинга составил 18 сут (от 14 до 30 сут), при этом период мониторинга до терапии составил у всех пациентов 3 сут.

Показатель среднего уровня глюкозы составил  $7,4 \pm 2,45$  ммоль/л, со средним коэффициентом вариации составил 32,31 % при проведении БМКП-толД, достоверных различий с данными мониторинга до терапии выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При этом у 1 пациента отмечалась значительная вариабельность гликемии, коэффициент вариабельности которой находился на уровне 41,77 % (допустимый уровень до 36 %).

У 75 % пациентов время в целевом диапазоне (TIR) достигало рекомендуемого значения (более 70 %) и у 1 пациента целевой уровень не был достигнут целевого уровня (TIR составил 51 %).

У 30 % пациентов время в состоянии ниже целевого уровня (TBR) (3,0—3,8 ммоль/л — рекомендуемое время менее 4 %) не превышало рекомендуемое и у 50 % пациентов время гипогликемия превышала рекомендуемые значения. При этом рекомендуемый показатель TBR в диапазоне менее 3,0 ммоль/л (рекомендуемое время менее 1 %) также отмечался у 20 % пациентов.

По времени пребывания в состоянии гликемии выше целевого уровня (TAR) (более 13,9 ммоль/л — рекомендуемое время менее

5 %) полученные результаты свидетельствуют о том, что у 50 % пациентов превышен рекомендуемый уровень. У 1 пациентки этот показатель составил 16 %. Показатели времени пребывания в состоянии умеренной гипергликемии (10,1—13,8 ммоль/л — рекомендуемое время менее 25 %) превышали рекомендуемый уровень у 25 % пациентов, у 75 % показатели находились в рекомендуемом диапазоне.

Для оценки влияния БМКП-толД всем пациентам определяли уровень базального С-пептида. Среднее значение составило  $1,05 \pm 0,73$  нг/мл в 1-й группе и  $0,9 \pm 0,38$  нг/мл во 2-й и отвечало требованиям включения в исследование.

Для оценки полученного результата проведена оценка стимулированного С-пептида на фоне стандартного завтрака (содержание углеводов 50 г) с расчетом AUC (площади под кривой) (рис. 1, 2). Пациентам натощак определяли уровень гликемии, тест проводили при тощачковой гликемии в пределах 3,8—9,0 ммоль/л. Пациентам не вводили инсулин короткого действия перед стандартным завтраком. Тест проводили в течение 2 ч с определением уровня С-пептида в 0, 30, 60, 90 и 120 мин. До первого введения БМКП-толД 8 пациентам проведена оценка стимулированного С-пептида (рис. 1). Показатель AUC до введения БМКП ( $n=8$ ) составил  $220,7 \pm 111,9$  нг/млч.

В динамике тест с оценкой уровня стимулированного С-пептида проведен у 4 пациентов, которые получили 2 и более введения БМКП-толД. Уровень базального С-пептида у этих 4 пациентов до проводимого лечения составил

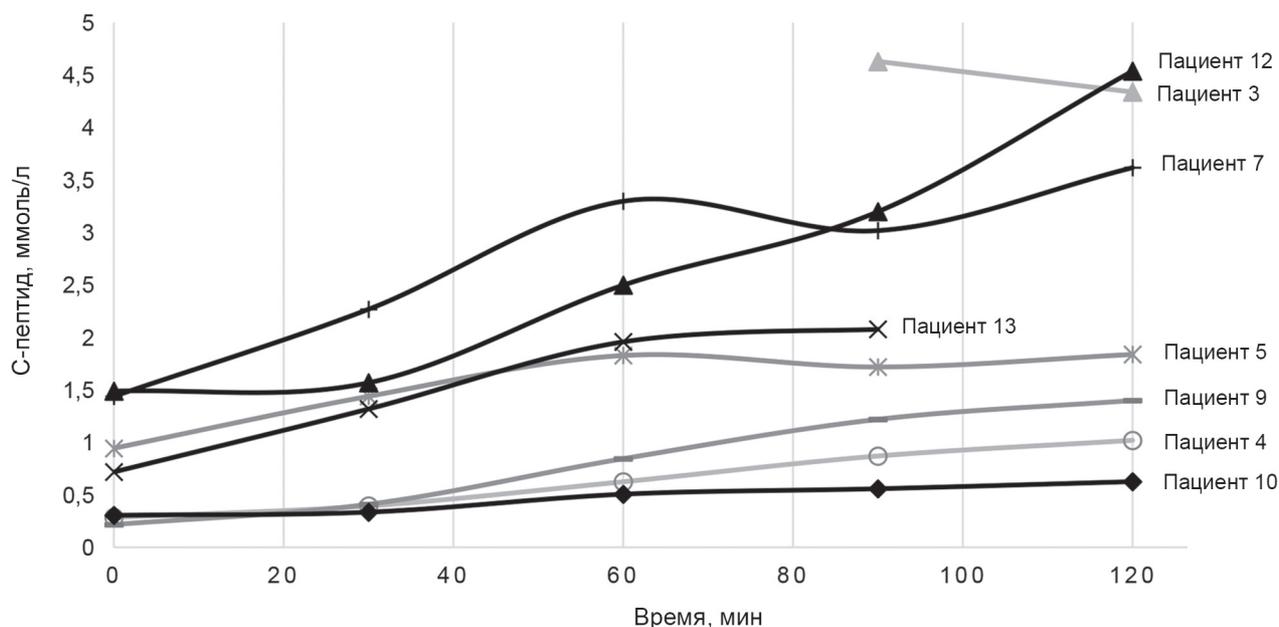


Рис. 1. Динамика индивидуальных показателей стимулированного С-пептида до терапии БМКП

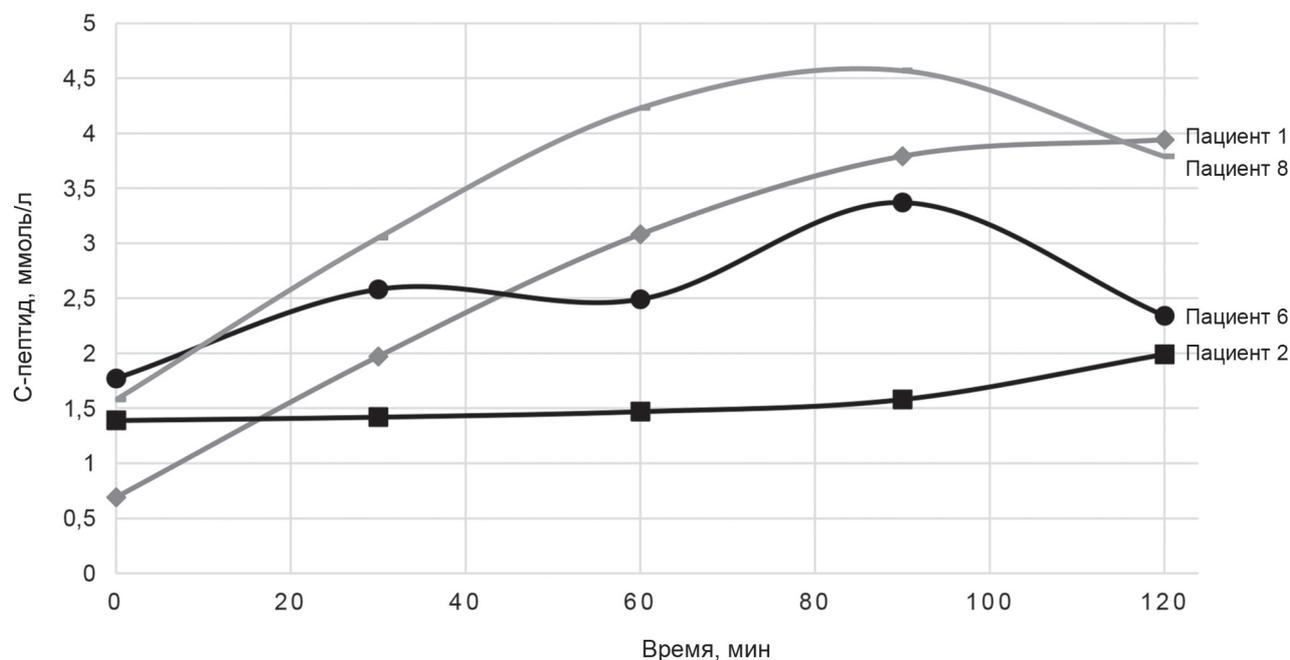


Рис. 2. Динамика индивидуальных показателей стимулированного С-пептида у пациентов на фоне терапии БМКП

1,05±0,55 нг/мл, а на фоне проводимой терапии — 1,36±0,47 нг/мл ( $p>0,05$ ). Показатель AUC ( $n=4$ ) — 317,6±103,2 нг/млч.

Достоверных различий стимулированного пептида в группах до и на фоне проводимой терапии выявлено не было.

На данном этапе исследования полученные результаты не позволяют оценивать эффективность использованного подхода, но свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасно-

сти использования оригинального БМКП-толД у пациентов с СД1.

**Контактная информация:**

Шишко Ольга Николаевна — к. м. н., ассистент кафедры эндокринологии.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 292-04-87.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: А. Е. Г., Т. В. М.  
Сбор информации и обработка материала: Т. В. М., Е. Г. М., Я. С. М., Н. Г. А., О. Н. Ш., Е. И. Ш.  
Написание статьи: Е. Г. М., Н. Г. А., Е. И. Ш., Т. В. М.

Редактирование текста: Т. В. М., Е. И. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Keenan H., Sun J., Levine J. et al. Residual insulin production and pancreatic  $\beta$ -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010; 59 (11): 2846—53.
2. Simmons K., Michels A. Lessons from type 1 diabetes for understanding natural history and prevention of autoimmune disease. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2014; 40 (4): 797—81.
3. Funda D., Palova-Jelinkova L., Golias J. et al. Optimal tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetes (T1D) therapy: what can we learn from non-obese diabetic (NOD) mouse models? *Front. Immunol.* 2019; 10: 967. doi: 10.3389/fimmu.2019.00967.
4. Rios-Rios W., Sosa-Luis S., Torres-Aguilar H. Current advances in using tolerogenic dendritic cells as a therapeutic alternative in the treatment of type 1 diabetes. *World J Diabetes*. 2021; 12 (5): 603—15.
5. Machen J., Harnaha J., Lakomy R. et al. Antisense oligonucleotides down-regulating costimulation confer diabetes-preventive properties to nonobese diabetic mouse dendritic cells. *J. Immunol.* 2004 Oct 1; 173 (7): 4331—41. doi: 10.4049/jimmunol.173.7.4331.
6. Di Caro V., Phillips B., Engman C. et al. Involvement of suppressive B-lymphocytes in the mechanism of tolerogenic dendritic cell reversal of type 1 diabetes in NOD mice. *PLoS One*. 2014; 9: e83575 NIH.
7. Giannoukakis N. Tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetes: no longer a concept. *Front Immunol.* 2023; 14: 1212641. doi: 10.3389/fimmu. 2023.1212641.
8. NIH. Autologous immunoregulatory dendritic cells in patients for type 1 Diabetes Therapy. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354911>.
9. Гончаров А. Е., Антонец Н. Г. Способ получения толерогенных дендритных клеток. Патент 20160098.
10. Гончаров А.Е., Антонец Н.Г., Чекан В.Л. Влияние мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки на антигенный профиль дендритных клеток. *Новости медико-биологических наук*. 2015; 3: 102—6.

## REFERENCES

1. Keenan H., Sun J., Levine J. et al. Residual insulin production and pancreatic  $\beta$ -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010; 59 (11): 2846—53.
2. Simmons K., Michels A. Lessons from type 1 diabetes for understanding natural history and prevention of autoimmune disease. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2014; 40 (4): 797—81.
3. Funda D., Palova-Jelinkova L., Golias J. et al. Optimal tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetes (T1D) therapy: what can we learn from non-obese diabetic (NOD) mouse models? *Front. Immunol.* 2019; 10: 967. doi: 10.3389/fimmu.2019.00967.
4. Rios-Rios W., Sosa-Luis S., Torres-Aguilar H. Current advances in using tolerogenic dendritic cells as a therapeutic alternative in the treatment of type 1 diabetes. *World J Diabetes*. 2021; 12 (5): 603—15.
5. Machen J., Harnaha J., Lakomy R. et al. Antisense oligonucleotides down-regulating costimulation confer diabetes-preventive properties to nonobese diabetic mouse dendritic cells. *J. Immunol.* 2004 Oct 1; 173 (7): 4331—41. doi: 10.4049/jimmunol.173.7.4331.
6. Di Caro V., Phillips B., Engman C. et al. Involvement of suppressive B-lymphocytes in the mechanism of tolerogenic dendritic cell reversal of type 1 diabetes in NOD mice. *PLoS One*. 2014; 9: e83575 NIH.
7. Giannoukakis N. Tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetes: no longer a concept. *Front Immunol.* 2023; 14: 1212641. doi: 10.3389/fimmu. 2023.1212641.
8. NIH. Autologous immunoregulatory dendritic cells in patients for type 1 Diabetes Therapy. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354911>.
9. Goncharov A., Antonevich N. Method for obtaining tolerogenic dendritic cells. Patent 20160098 BY 2018. [(in Russian)]
10. Goncharov A., Antonevich N., Chekan V. Influence of mesenchymal stem cells of the olfactory lining on the antigenic profile of dendritic cells. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2015; 3: 102—6. [(in Russian)]

Поступила 11.07.2023.

Принята к печати 12.07.2023.



Ю. К. АБАЕВ

## ГОРИЗОНТЫ ЖИЗНИ АКАДЕМИКА И. В. ДАВЫДОВСКОГО

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Эмпирические науки, когда ими занимаются только ради них самих, без всякой философской цели, подобны лицу без глаз.

А. Шопенгауэр

Статья посвящена научной, педагогической и врачебной деятельности одного из основоположников философского осмысления медико-биологических проблем — академика И. В. Давыдовского (1887—1968). Выдающийся ученый, родоначальник самобытной научной школы, заложивший основы методологии медицинского знания, оставил потомкам значительное и до настоящего времени востребованное творческое наследие. Труды ученого изменили представление о значимости патологической анатомии, заложили фундамент ее последующих успехов. Идеи И. В. Давыдовского опережали уровень развития медицинской науки, стимулировали прогресс исследовательской мысли и до сих пор сохранили свою актуальность. Ценность и современность научного наследия ученого требуют нового прочтения и развития с позиции знаний XXI в.

**Ключевые слова:** И. В. Давыдовский, патологическая анатомия, философия, методология медицинского знания, медико-биологические проблемы, клиничко-анатомический анализ.

The article is devoted to the scientific, pedagogical and medical activities of one of the foundations and lodges of the philosophical understanding of biomedical problems, academician I. V. Davydovsky (1887—1968). An outstanding scientist, the founder of an original scientific school, who laid the foundations for the methodology of medical knowledge, left his descendants a significant hitherto in demand creative heritage. The works of the scientist changed the idea of the significance of pathological anatomy, laid the foundation for its subsequent successes. The ideas of I. V. Davydovsky were ahead of the level of development of medical science, stimulated the progress of research thought and still remain relevant. The value and modernity of the scientific heritage of a scientist require a new reading and development from the standpoint of knowledge of the XXI century.

**Key words:** I. V. Davydovsky, pathological anatomy, philosophy, methodology of medical knowledge, biomedical problems, clinical and anatomical analysis.

HEALTHCARE. 2023; 11: 51—63.

HORIZONS OF LIFE OF ACADEMICIAN I. V. DAVYDOVSKY

Yu. K. Abayev

История бережно хранит имена ученых, с жизнью и деятельностью которых связано развитие целой отрасли знания. В их числе достойное место принадлежит академику Ипполиту Васильевичу Давыдовскому — выдающемуся патологу, педагогу, организатору здравоохранения, одному из основоположников философского осмысления проблем биологии и медицины, изменившему представление о значимости патологической анатомии, исследования которого заложили фундамент ее нынешних успехов. Его идеи опережали



Рис. 1. Академик И. В. Давыдовский

уровень развития медицинской науки, стимулировали научную мысль, находили свое доказательство в последующих исследованиях [1—6] (рис. 1).

И. В. Давыдовский родился 20 июля 1887 г. в г. Данилове Ярославской губернии в семье местного священника Василия Ипполитовича и Валентины Александровны Давыдовских и был вторым из шести детей (рис. 2).

Когда мальчику было 7 лет, от туберкулеза умерла мать. Большую роль в воспитании Ипполита сыграла бабушка Софья Петровна Софийская, акушерка по образова-



Рис. 2. Семья Давыдовских. Второй справа сидит Василий Ипполитович — отец, рядом с ним Софья Петровна — бабушка Ипполита Васильевича. 1915 г.

нию. Начальное образование будущий ученый получил в сельской церковно-приходской школе. В 1898 г. семья Давыдовских переехала в г. Ростов Ярославской губернии, где отец служил в церкви. В возрасте 10 лет Ипполита определили в Ярославскую губернскую мужскую гимназию. Во время учебы он жил у дяди псаломщика, пел в хоре Кирилло-Афанасьевского монастыря, в 6-м классе за жалование, еду и жилье устроился репетитором сына богатого ярославца [7].

**Формирование врачебных и научных интересов.** После окончания гимназии в 1905 г. Ипполит Васильевич поступил на медицинский факультет Московского университета. Значительное влияние на студента Давыдовского оказал приват-доцент (будущий академик) А. И. Абрикосов (1875—1955), убежденный сторонник клинко-анатомического анализа. Под влиянием идей немецкого патолога Р. Вирхова (1821—1902), автора теории «целлюлярной патологии», заинтересовался микроскопией, которой с увлечением занимался всю свою жизнь [4, 7].

Окончив университет в 1910 г. с присвоением звания лекаря с отличием, Ипполит Васильевич работал врачом Новоладожского уезда Петербургской губернии, затем в селе Ильинское Ярославской губернии. Сдав экзамены на степень доктора медицины, в 1912 г. поступил сверхштатным ассистентом на кафедру патологической анатомии Московского университета, возглавляемую профессором М. Н. Никифоровым (1858—1915). Основоположник московской школы патологоанатомов М. Н. Никифоров был ключевой фигурой в формировании научных интересов Ипполита Васильевича.

В Первую мировую войну И. В. Давыдовский — военврач 4-го Сибирского стрелкового полка, в последующем возглавил лабораторию инфекционного госпиталя, затем всего Западного фронта, где занимался изучением патологической анатомии сыпного тифа и паратифа. Вернувшись с фронта в 1918 г., Ипполит Васильевич становится прозектором кафедры патологической анатомии Московского университета и возвращается к работе в Яузской больнице, где проработал всю свою жизнь (рис. 3). Сейчас это городская клиническая больница № 23 имени И. В. Давыдовского [1, 6].

В 1921 г. защитил докторскую диссертацию «Патологическая анатомия и патология сыпного тифа», материалы которой легли в основу монографии, изданной в 1923 г. на немецком языке. Молодой ученый выдвинул тезис о специфичности сыпнотифозной экзантемы в диагностике заболевания и показал, что «диагностика сыпного тифа есть микроскопическая диагностика и что патология сыпного тифа есть, прежде всего, микроскопическая патология», а также дал подробное морфологическое описание паратифа, дизентерии, сепсиса, бешенства, гриппа. Для исследований Ипполита Васильевича, посвященных инфекционной патологии, характерны не только скрупулезно фактологическое изложение материала, но и стремление проникнуть в биологическую сущность инфекции. Он прозорливо заметил, что «самое существенное в инфекционной болезни не во внешней причине (инфекте), а в самой реакции организма на эту причину» [8, 9].

И. В. Давыдовский всю жизнь оставался беспартийным, не участвовал в работе советских



Рис. 3. Яузская больница

и партийных органов, целиком отдавая себя профессиональной деятельности. Тем не менее, руководители советского здравоохранения заметили целеустремленного деятельного доктора. В 1918 г. его ввели в состав прозекторской комиссии Московского отдела здравоохранения, которую возглавлял профессор А. И. Абрикосов. Через 3 года он председатель комиссии, а в 1924 г. заведующий отделом, фактически главный патологоанатомом Москвы. В 1925 и 1929 г. Ипполит Васильевич в научной командировке в Германии познакомился с организацией патологоанатомического дела [7].

**Идейный руководитель патологоанатомической службы.** Ипполит Васильевич — один из организаторов патологоанатомической службы СССР, которая, по мнению крупнейших зарубежных патологов, до последних десятилетий XX в. считалась одной из лучших. Им заложены принципы работы прозекторской службы, которые являются основополагающими и в настоящее время. В трудное время возрождения медицины в 1920—1930-е гг., когда создавались новые организационные формы работы больничных учреждений, он активно внедрял прогрессивное клиничко-анатомическое направление. Заслугой ученого явились введение в практику первой в стране формы прозекторского отчета, регистрация биопсий (1925), обязательное микроскопическое исследование материала, удаляемого на операциях (1929), проведение клиничко-анатомических конференций, предложен ныне повсеместно применяемый принцип сличения клиничского и патологоанатомического диагнозов [1, 10]. Кроме того, он разработал принципы клиничко-анатомического анализа, основой которого являлись [11]:

- учение о нозологии и нозологических формах;

- классификация болезней;

- учение о диагнозе, его структуре и формулировке;

- поступательное движение от гносеологии врачебных ошибок к анализу расхождений патологоанатомического и клиничского диагнозов.

И. В. Давыдовский считал, что основной клиничко-анатомический анализ происходит у секционного стола и при исследовании биопсийного и операционного материала. Диагноз — это не только форма, отражающая болезненные процессы, протекающие в организме, но и выражение мышления врача. Подчеркивал необ-

ходимость правильной формулировки диагноза, отображающей адекватность лечебно-диагностического подхода к пациенту. Ввел рубрификацию диагноза — разделение на группу основных заболеваний, осложнений и сопутствующей патологии. По инициативе Ипполита Васильевича издан приказ Наркомздрава СССР № 641 1935 г., который стал основополагающим документом для всех последующих приказов патологоанатомической службы [3, 12].

**Клиничко-анатомические конференции.** 9 декабря 1930 г. И. В. Давыдовский провел первую клиничко-анатомическую конференцию в Яузской больнице. Всего под его председательством проведено 612 конференций, на которых разбору подлежало около 2000 секционных и биопсийных наблюдений [4]. Он подчеркивал, что патологоанатомическое вскрытие — это не только морфологическое исследование, но непременно клиничское, патологоанатом должен стать клиничским патологом, одним из методов работы которого, является аутопсия. «Патологоанатом не должен гордо восседать на задворках клиники, — говорил Ипполит Васильевич, — патологоанатомическое отделение в больнице должно быть источником новых фактов и мыслей, центром научно-исследовательской работы, направленной на улучшение лечебного дела и повышение квалификации врачей всех специальностей» [10].

Яузские конференции приобрели огромную популярность, сыграли большую роль в воспитании клиничского мышления врачей и стали легендой отечественной патологической анатомии. Пропагандируемый ученым принцип совместной деятельности патологоанатома и клиничиста был одним из факторов, позволившим не только сохранить морально-этические основы отечественной медицины, но и развивать гуманистические идеи выдающихся ученых-медиков: М. Я. Мудрова, Н. И. Пирогова, И. П. Боткина, И. П. Павлова и др. [1, 2, 5].

**Врачебные ошибки.** И. В. Давыдовский первым в стране привлек внимание к сложному, нелицеприятному вопросу о врачебных ошибках и выделил целый ряд объективных и субъективных факторов, которые способствуют ошибкам при постановке диагноза [13]. Он считал расхождения клиничского и патологоанатомического диагнозов «досадным браком во врачебной деятельности, основанном на

добросовестном заблуждении врача без элементов халатности, небрежности и профессионального невежества». Патологоанатом при разборе дефектов диагностики не должен занимать позицию судьи, он всегда должен оставаться врачом. Задача прозектора — установление факта расхождения или совпадения диагнозов. Только при последующем коллегиальном анализе должны констатироваться врачебные ошибки и выясняться причины. При этом, процент расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов не должен быть основным показателем в оценке работы больницы.

**Педагогическая деятельность.** В 1925 г. на кафедре патологической анатомии медицинского факультета МГУ, руководимой профессором А. И. Абрикосовым, Ипполит Васильевич организовал приват-доцентский курс частной патологической анатомии по нозологическому принципу, которая до этого считалась дисциплиной, изучающей лишь морфологические изменения в органах и системах человека. Такой органопатологический принцип являлся преимущественно аналитическим и во многих случаях не позволял проследить общую картину болезни, так как терялась возможность поиска клинико-анатомических параллелей.

И. В. Давыдовский постулировал важность и необходимость нозологии — учения о болезни, включающего классификацию, этиологию, патогенез, принципы лечения, профилактику и статистику [14]. Особо обращая внимание на то, что нозология как «некоторая абстракция, обезличенная клиника — понятие общепатологическое, а нозологическая единица (форма), есть результат анализа, понятие клинико-морфологическое, как бы «подпытывающее» учение о болезни. Нозология синтезирует частные клинико-анатомические наблюдения, создает классификацию болезненных форм. Клиницист и патологоанатом на основе нозологических представлений не только анализируют конкретный случай заболевания в практических целях, но и синтезируют аналогичные наблюдения, внося дополнения и поправки в общее учение о нозологии». Нозологический принцип преподавания патологической анатомии в 1932 г. утвержден как обязательный для медицинских вузов, а руководство И. В. Давыдовского «Патологическая анатомия и патогенез важнейших заболеваний у человека», выдержавшее не-

сколько прижизненных изданий (1933, 1935, 1938, 1956, 1958) стало настольной книгой патологоанатома [15, 16].

Ипполит Васильевич с 1930 г. вплоть до своей кончины руководил кафедрой патологической анатомии 2-го ММИ им. Н. И. Пирогова. Он был противник рутинного обучения, на лекциях зажигал аудиторию своим энтузиазмом, старался привлечь внимание к актуальным медико-биологическим проблемам. Патологическая анатомия, по его мнению, — важнейшая дисциплина в медицинском образовании, преподавание которой должно основываться на раскрытии биологической сущности общепатологических процессов. В предисловии к руководству «Общая патология человека» он писал: «Наука о человеке должна начинаться с изучения его как представителя животного царства, то есть как организма, и развиваться в направлении изучения его как социальной личности. Медицина — это действительно наука о человеке, здоровом и больном, это отрасль естествознания, новая антропология, где биологическое и социологическое слились в единстве и одно без другого непознаваемо» [17]. Он стремился придать направленность педагогическому процессу, способствующую расширению кругозора врача, общего медико-биологического образования и развитию клинического мышления [4, 18].

Представление о высшей школе как о центре научного творчества для И. В. Давыдовского было очевидным. Он писал: «Произошел какой-то незаконный и очевидно вредный организационный отрыв вузов от науки. Не будем утверждать, что здесь все связи оборваны, это неверно, но все же здесь нет тех связей, которые всегда составляли специфику высшей школы и которые делали эту школу высшей. Надломленная связь между вузами и наукой бьет, прежде всего, по образованию студентов; это бьет по их воспитанию, не говоря уже про самую науку, про научных работников, ассистентов и самих профессоров». Задолго до создания системы непрерывного медицинского образования Ипполит Васильевич говорил: «Наивно думать, что идея усовершенствования врачей должна решаться только через институты усовершенствования. Усовершенствование должно идти каждодневно по ходу текущей работы. И пусть соответствующие органы, то есть горздравы, облздравы и министерства обеспечат тот уровень работы врача, который

бы не заставлял этого врача тосковать по институтам усовершенствования и организационно способствовал бы ему росту на работе» [цит. по 6].

Активно занимаясь научной и педагогической деятельностью И. В. Давыдовский никогда не оставлял практическую работу и в течение года проводил несколько показательных аутопсий. Один из его учеников вспоминал: «Однажды он неожиданно пришел к нам в секционную и провел, как сейчас модно говорить, мастер-класс по вскрытию. По ходу последнего он рассказывал нам, студентам, отчего мог умереть этот больной. Впечатление было очень сильным. Прежде всего, от его яркой личности и интеллекта. Что еще запомнилось от такого близкого общения с мастером. Невысокого роста, плотного телосложения и, конечно, его уже морщинистое, но выразительное лицо, умные, но уставшие глаза, большие и сильные руки, особенно кисти. Они были ... красивые в движениях, лишённые всякой суеты» [6, 7].

Ипполит Васильевич любил и хорошо знал биопсийное дело. Ему присылали наиболее трудные для оценки биопсии не только из регионов СССР, но и из других стран (рис. 4).

Беспощадный борец с «диагнозами на ходу», так называл он некачественную работу патологоанатома, был чрезвычайно ответственным при постановке диагноза и требовал такой же ответственности от своих сотрудников. Многие стремились выполнять научную работу под его руководством. И это несмотря на то, что требования он предъявлял очень высокие.

**Он помог выжить миллионам раненых.** В годы Великой Отечественной войны И. В. Давыдовский главный патологоанатом Управления эвакуационных госпиталей Наркомздрава СССР. Неоднократно выезжал на фронт, устраивал дискуссии по проблемам лечения огнестрельных ран, создал музей военной патологии. Обосновал учение о раневом процессе, показал, что в огнестрельной ране при участии микроорганизмов возникает гнойное расплавление мертвых тканей (биологическое очищение). Пришел к выводу о том, что микробы играют важную роль в биологии раневого процесса, их нельзя рассматривать только лишь агентами, вредящими процессу заживления [19, 20]. Данные исследования легли в основу монографии «Травматическое истощение в свете уче-

ния о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке», в которой раскрывалось соотношение местных и общих реакций организма, а также показаны признаки, позволяющие отличить сепсис от общих проявлений локальных гнойных процессов [21]. В этом труде ученый смело ставит их в контекст общебиологических закономерностей. «Большой личный опыт, — писал И. В. Давыдовский, — позволил мне ставить эти вопросы и отвечать на них по-своему, преследуя лишь одну цель — посеять сомнение в установившихся и застоявшихся догмах ортодоксальной инфектологии недалекого прошлого, а в какой-то мере и сегодняшнего дня... Сделанная мною попытка осветить вопросы инфектологии с общебиологических позиций может встречать возражения: здесь много дискуссионного и спорного. Но я и не собирался всем понравиться». Результаты исследований ученого легли в основу военно-полевой хирургической доктрины, спасшей жизнь миллионам раненых [22].

**На патологическую анатомию надвигался погром.** В сталинскую эпоху всем гражданам нашей страны пришлось держать нравственный экзамен. Лысенковщина — советская практика идеологической борьбы с научными оппонентами в естественных науках (1933—1964) предъявила биологам дополнительные суровые требования и выявила разную прочность моральных устоев.

К середине XX столетия в естествознании накопился большой массив научных данных (Н. К. Кольцов, Н. И. Вавилов, С. С. Четвериков, Н. В. Тимофеев-Ресовский, В. А. Догель, Е. Н. Павловский и др.), который требовал



Рис. 4. В лаборатории

осмысления и интерпретации. В биологической науке шла настоящая битва под девизом «Мы не можем ждать милостей от природы», которая носила откровенный идеологический характер. Процесс разрушения биологии, начавшийся в 1930-е годы борьбой Т. Д. Лысенко и его приспешников (О. Б. Лепешинская, К. М. Быков, Г. М. Бошьян, И. И. Презент и др.) за установление единовластия достиг апогея в 1950—1951 гг. [23]. «Положение в биологической науке», принятое на августовской сессии ВАСХНИЛ в 1948 г., оказало резко отрицательное влияние на многие отрасли биологии и медицины. Классическая генетика объявлена лженаукой, гипертрофированная доктрина «нервизма» исключала все рациональное в теории «целлюлярной патологии» Р. Вирхова.

Погром надвигался на патологическую анатомию. К ней приклеили ярлык «мертвая наука». Пленум Всесоюзного общества анатомов, гистологов и эмбриологов (1953) констатировал «отставание морфологических исследований по сравнению со всей советской биологической наукой» [24]. Тучи сгустились над И. В. Давыдовским после того как в дебатах по проблемам нервизма и «вирховианства» он показал отсутствие исторического подхода к оценке клеточной теории Р. Вирхова [25]. После поступления в ЦК ВКП (б) анонимного письма пришлось оставить пост вице-президента АМН СССР. Для защиты от оппонентов Ипполит Васильевич публикует монографию «Вопросы локализации и органопатологии в свете учения Сеченова—Павлова—Введенского», в которой свои взгляды подкрепляет общебиологическими закономерностями, открытыми почитаемыми в СССР учеными [26]. В итоге репрессии обошли стороной И. В. Давыдовского и его учеников.

История лысенковщины заставляет прийти к грустному выводу: популяция ученых весьма хрупкая в моральном отношении и подвергать ее серьезным испытаниям опасно. Это может привести к тяжелым последствиям для науки.

**Геронтология.** И. В. Давыдовский известен не только своими научными достижениями в области патологической анатомии. Сознывая значение неблагоприятных демографических сдвигов в стране, он первым из отечественных патологов заинтересовался биологией старения организма. На базе Института морфологии человека АМН СССР организовал лабораторию

патологии старости, которой руководил до конца жизни. Первые научные работы по проблемам старения и патологии старческого возраста Ипполит Васильевич опубликовал в 1940-е годы. Кропотливо собирая информацию, осмысливая богатейшие собственные данные, Ипполит Васильевич искал решения не только как «узкий исследователь», но как ученый с широким биологическим подходом. Приведем лишь одну цитату, иллюстрирующую сказанное: «Старость как детерминированный процесс в общем развитии индивидуума имеет свой характерный для нее онтологический статус, то есть объективный закон бытия. Этот закон имеет бесчисленное количество индивидуальных преломлений» [27].

Разделяя понятия «старость» и «старение», ученый подтвердил точку зрения о том, что никаких определенных дат наступления старости нет, биологический и календарный возраст человека часто не совпадают. Развивая идеи И. И. Мечникова, он показал, что детерминация старости охватывает весь организм, однако развивается волнообразно по времени и неравномерно по органной локализации, что связано с реактивностью и наследственностью. Много внимания уделял изменениям взаимосвязи структуры и функции тканей в пожилом возрасте, которые рассматривал как результат старения самой структуры, делая вывод о том, что нарастание энтропии (в смысле регресса) — это целый комплекс разнонаправленных процессов «де- и регенерации, гидролиза и синтеза, гибели и ауторепродукции» и все это имеет бесчисленные индивидуальные варианты [27].

Им написана уникальная монография «Геронтология», в которой ученый подвел итоги многолетних исследований по общей геронтологии (биологии старения), частной (системно-органной) геронтологии и гериатрии (болезней старости) [28]. С тех пор наука о старении значительно продвинулась вперед, однако многие положения, выдвинутые Ипполитом Васильевичем, актуальны до настоящего времени.

**Проблема причинности в медицине.** И. В. Давыдовский был не первым, кто пытался распутать клубок причин и условий развития болезни. В начале XX в. российский патологоанатом-кондиционалист профессор Г. В. Шор (1872—1948) утверждал: «В действительности ни один процесс, ни одно положение вещей не обусловлено одной только причиной.

Всякое явление зависит от большого числа «условий» и все эти условия одинаково важны, потому что они одинаково необходимы. Чем больше какая-нибудь наука оперирует понятиями «причина» и «следствие», тем в более примитивной стадии она находится» [29].

Общебиологический подход к болезни был фундаментом научной мысли И. В. Давыдовского. Еще в 20—30-е годов прошлого века в работах по инфекционной патологии у него проявилось стремление к познанию тайн биологической природы болезней человека. В дальнейшем практически все труды ученого не ограничивались решением конкретных, прикладных задач патологической анатомии. В той или иной степени они отражали тягу к решению фундаментальных проблем патологии и пересмотру устоявшихся представлений [30].

Ипполит Васильевич организует полемику вокруг понятия «причинность», критикуя механистический детерминизм, который был неотъемлемой частью господствовавшего в то время мировоззрения в философии. По его убеждению, вопросы «почему» и «как» возникает болезнь необходимо дополнить вопросом «для чего» она возникает. Вопрос о биологической целесообразности болезни имел глубокие корни в религиозном воспитании И. В. Давыдовского. Будучи сыном священника, он легко вычленил религиозность в идеях, считая, что этот примитивизм обеспечивает «...видимость знания и в какой-то мере укрепляя корни религии, мистики и демонизма далекого прошлого с пропагандой ложных идей «агрессии», «борьбы», «защиты», «вирулентности», «патогенности», уводящих исследовательскую мысль в область субъективных, телеологических представлений, то есть в сторону от познания подлинных причин явления» [31].

Ипполит Васильевич подчеркивал: «Никакой фактор сам по себе не может быть причиной болезни. Такой причиной может быть отношение организма к этому фактору и обратно. В то же время эти «внутренние моменты» отнюдь не представляют чего-либо стабильного, под воздействием внешней среды они изменяются. Нельзя придерживаться упрощенного представления о болезни как случайном эпизоде. Болезнь всегда связана со всеми предшествующими физиологическими основами не только соматической, но и психической жизни человека.... Невозможно дать определение болезни,

исходя из внешней причины явления, причина болезни не равна действию» [32].

Сущность учения об инфекции по И. В. Давыдовскому сводится к рассмотрению инфекционного и эпидемического процесса как своеобразного симбиоза макро- и микроорганизмов, патобиологического феномена приспособительного характера. Его научные взгляды в определенной степени были сдерживающим фактором во многом противоположных воззрений о механизме передачи инфекции Л. В. Громашевского (1887—1980), согласно которым, инфекция — это выраженный антагонизм в которой «победа осталась за микробом». Возбудитель фетишизирован в отрыве от состояния макроорганизма, эпидемический процесс — явление социальное, а его суть сводилась к случайному «появлению» в восприимчивой группе большого человека.

Ипполит Васильевич писал: **«Нет инфекции без инфекта, но и заражение не равняется заболеванию**, то есть не всякое инфекционное заболевание подразумевает заражение, — вот та истина, которая следует из этого и объясняет сущность инфекционных болезней... Патогены в собственном смысле не микробы, а физиологические корреляции, которые имеют место в организме или коллективе и которые связаны с нарушением регуляторных систем организма... Патогенность — свойство, зависящее от обоих взаимодействующих элементов симбиоза, а возбудитель вирулентен, насколько ему позволяет организм хозяина или в эпидемическом процессе популяция хозяев... Самое существенное в инфекционной болезни не во внешней его причине (возбудителе), а в реакции организма на эту причину. В этой реакции нельзя не видеть биологического приспособления организма к внешнему миру» [31] (рис. 5).



Рис. 5. В кабинете

Ученый развенчивает антропоморфизм и антропоцентризм, который делает человека мерой вещей. Микроорганизмы существовали задолго до появления человека и существуют не для того, чтобы убить человека. Не все заболевают, не все тяжело переносят болезни. Это касается встреч с самыми агрессивными вирусами и бактериями. Человечество продолжает жить и размножаться. Научные взгляды И. В. Давыдовского об инфекционном процессе представляют собой патобиологическую основу инфекционной патологии, как на клиническом, так и на популяционном уровне. Их можно считать предтечей теории саморегуляции паразитарных систем В. Д. Белякова (1921—1996), они находят все большее распространение в развивающихся направлениях современной эпидемиологии [4, 6, 33, 34].

**Противник догматического мышления.** И. В. Давыдовский внес большой вклад в разработку философских проблем медицины [35]. Его метод — диалектика, а монография «Проблема причинности в медицине (этиология)» — квинтэссенция философских взглядов ученого [31]. Непримирымый враг догматического мышления, он предостерегал от недооценки философского знания в решении методологических проблем медицины: «О теоретической беспомощности врачей писал Шписс в 1857 г. О нагромождении фактов без обобщающих идей с раздражением писал знаменитый Бир. О необходимости «философского рассмотрения природы», об огромном познавательном значении философии и общей биологии в медицине, в физиологии, в патологии писали корифеи науки Иоганн Мюллер, Рудольф Вирхов и их ученик Эрнст Геккель» [цит. по 6].

В медицине накоплен обширный эмпирический материал, однако большинство морфологических исследований представляют собой описание биологических феноменов и частных характеристик патологического процесса. Его систематизации и философской трактовке не уделяется должного внимания [36]. Подтверждаются слова Ипполита Васильевича: «На данный момент медицина очень многое умеет, многое знает. И все же строго научных знаний, позволяющих проникнуть в сущность явлений, то есть объяснить их и предвидеть, в медицине совсем немного». Присутствует своего рода «калейдоскоп» фактологического материала, не объединенного общим замыслом. Если клини-

ческие проявления болезней, патогенез, морфологические изменения во многом изучены благодаря технологическим достижениям, то проблема этиологии — причинности остается за кулисами театра научной медицинской мысли [31].

И. В. Давыдовский писал: «Если знать — значит предвидеть, а предвидеть — значит управлять и контролировать, то сразу же бросается в глаза факт, насколько еще малы наши знания в области этиологии и теории важнейших заболеваний человека, чтобы предвидеть или предупреждать. Из этого следует, что старая этиология в принципе несостоятельна; она не отвечает широким задачам профилактики... Сейчас настала пора изучения тех же и других явлений в качественно новом аспекте и на более высоком уровне, отвечающем эпохе. Необходимо изучить биологическую сущность патологических явлений, законы их становления, т.е. подлинные причинно-следственные отношения вещей, касается ли это проблемы инфекции или проблемы рака, воспаления, и, разумеется, при обязательном учете всех внешних факторов (биологических, физических и т. д.). Решающую роль при этом будут играть логика, мышление, теоретический анализ и синтез. Это и будет выполнением завещания Д. И. Менделеева «владеть фактами, а не быть их рабами» [31].

Ипполит Васильевич был убежденным сторонником теоретического синтеза медицины и биологии, он считал необходимым преодолеть обособленность этих отраслей знаний и, в свою очередь, их общую разобщенность с другими естественными науками. «Медицина оказалась в стороне от «перекрестного опыления» наук, вне университета, фактически оторвалась от естествознания. Создав свою академию, медицина ограничивает себя лишь изучением болезни, совершенствованием диагностики и лечения, не учитывая, что это широкая наука о человеке» [37].

Он высоко ценил дискуссии, был инициатором многочисленных диспутов, которые стали настоящей школой мастерства ведения полемики. По его словам, мог бы написать целый том по поводу того, как полезны дискуссии и хорошие умные противники. Считал, что любые данные, полученные в результате исследований, должны подвергаться разумной критике. Часто повторял: «Наука — это истина, помноженная на сомнение». Всегда оставался

требовательным, прежде всего к себе. Выступая на заседании Московского общества патологоанатомов на чествовании в связи с 80-летием со дня рождения, Ипполит Васильевич отметил: «В научных исследованиях масса подводных камней, масса ложных путей, но ведь истина постигается только ценой вот таких заблуждений... Во всяком случае, я давно познал, что и в медицине, и у меня самого, когда я учился, было много заблуждений. А как истребить их — это совершенно другой вопрос, тем более что понятие прогресса — ведь это не что иное, как уменьшение груза глупостей в личной, общественной и научной жизни...» [38].

И. В. Давыдовский верил в науку и отдавал ей предпочтение перед всеми другими видами умственной деятельности. Его этика ученого была безупречной. Он говорил: «Занятия наукой вырабатывают определенное ценностное отношение к миру. Подлинный ученый, как правило, высоко ценит логическую дисциплину ума, способность обосновывать выводы исследований, стремление к истине, достоинства теории и эксперимента. Вместе с тем никакая наука не спасает от догматизма и неоправданного преклонения перед авторитетами, если ученый не обладает необходимыми свойствами характера, порядочностью, честностью, мужеством. Рано или поздно необходимо решить проблему правильного использования достижений науки. При этом сразу возникает вопрос об этике и нравственности ученого». Цитировал Аристотеля: «Кто движется вперед в знании, но отстает в нравственности, тот более идет назад, чем вперед».

**Правила жизни.** Семейная жизнь И. В. Давыдовского складывалась не совсем гладко. Первый брак оказался неудачным и в 1930 г. был расторгнут. Со второй супругой Наталией Васильевной Давыдовской (урожденной Селивановой) Ипполит Васильевич счастливо прожил до конца своих дней. Вместе с женой они воспитали пятерых детей. Трое из них пошли по стопам отца и стали патологоанатомами [7].

Несмотря на постоянную занятость, Ипполит Васильевич был открытым человеком, полон благожелательного интереса к жизни и людям. Общение с ним всегда было интересным и поучительным, восхищали эрудиция и самодисциплина. Он ясно и четко излагал свои мысли, принятое решение всегда формулировал просто и понятно, рекомендации были хорошо

аргументированы и носили конкретный характер. В его научных докладах часто звучали новые, порой сенсационные идеи, ради которых собирались полные аудитории (рис. 6).

Не существует однозначных ответов на все вопросы, которые ставит жизнь. Точно так же трудно сформулировать правила, которых нужно придерживаться, чтобы добиться успеха и быть счастливым, тем не менее Ипполит Васильевич имел такие правила:

— Человек сам создает свою судьбу, а это значит, что тебе не на кого сваливать неудовлетворенность жизнью.

— Трудности дарят новые возможности.

— Твое счастье зависит только от тебя самого. Если ты сам не в силах сделать свою жизнь лучше, то к чему ожидать этого от кого-то другого?

— Важно научиться давать объективную оценку себе и своим действиям, а критиковать окружающих дело простое и совершенно бесполезное.

— Будьте всегда открыты для нового, и тогда путешествие по жизни станет намного более интересным и счастливым.

— Наши враги дают нам прекрасную возможность практиковать терпение и стойкость.



Рис. 6. В последние годы жизни

— Высокомерие никогда не оправданно. Оно происходит из низкой самооценки или временных, поверхностных достижений.

— Не бойтесь высказывать свое мнение. Мало, кто способен высказать мнение, противоречащее господствующим предрассудкам.

— Человек, который следует за толпой, как правило, пройдет не дальше, чем толпа. Человек, который ходит сам по себе сможет оказаться в таких местах, где никто никогда не был.

— Независимо от того насколько успешным вы станете всегда оставайтесь верным тому кто вы есть. Не пытайтесь стать кем-то другим, просто постарайтесь полностью раскрыть свой потенциал, на который способны.

— Мудрость — не продукт обучения, а пожизненная попытка ее приобрести.

— Не бойтесь смерти. Принимайте кончину как истину и неизбежность, которой никому не удалось избежать.

**Итоги.** Академик И. В. Давыдовский создал крупную научную школу, он автор капитальных трудов по общей патологии, патологической анатомии, патогенезу инфекционных болезней, боевой травме, атеросклерозу, геронтологии, философским проблемам медицины. Формально его учениками считаются 13 докторов наук, 38 кандидатов наук и 100 врачей, прошедших специализацию на кафедре и прозектуре. В действительности многие ученые и врачи, не работавшие «под одной крышей» с Ипполитом Васильевичем, с гордостью называли его своим учителем. Он был настоящим лидером в своей специальности.

На протяжении всей своей жизни И. В. Давыдовский плодотворно сочетал фундаментальные научные исследования с практической и организаторской деятельностью. В 1946—1950 г. и 1957—1960 г. занимал пост вице-президента АМН СССР; в 1951 г. возглавил Всесоюзное научное общество патологоанатомов; в 1955—1968 г. — главный редактор журнала «Архив патологии». В 1957 г. ему присвоено звание Героя Социалистического Труда, в 1964 г. присуждена Ленинская премия. Он заслуженный деятель науки РСФСР (1940). РАН учредила золотую медаль имени И. В. Давыдовского за выдающиеся исследовательские работы в области общей патологии (2015).

Самобытный мыслитель и философ, крупный патолог, создатель научной школы и нескольких исследовательских направлений в ме-

дицине, оставивший потомкам значительное, до сих пор востребованное, творческое наследие Ипполит Васильевич Давыдовский скончался от инсульта 11 июня 1968 г. (рис. 7).

**Доктор мертвых стал доктором живых (заключение).** И. В. Давыдовский — крупнейший медик-философ XX столетия, один из немногих «возмутителей спокойствия» в медико-биологической науке, ученый, чьи идеи опережали уровень развития медицинской науки, стимулировали прогресс научной мысли. Анализируя категории медицинского мышления, он переходил на философское поле познания, где им подняты огромные пласты методологических проблем биологии и медицины. Многие идеи Ипполита Васильевича, казавшиеся на первый взгляд парадоксальными, не всегда верно воспринимали современники, однако проверка временем подтвердила правильность его суждений.

По мнению И. В. Давыдовского, задача медицинской науки в обозримой перспективе — изучение проблемы причинности и объединение калейдоскопа медицинских знаний в единую матрицу на базе мультидисциплинарного подхода. Сохраняют актуальность слова ученого о том, что «упадок или отсутствие принципиальных, то есть естественнонаучных обоснований и теоретических обобщений в науке, неизменно порождает кризис, в том числе и кризис, застой практики. Практика, с одной стороны, служит точкой отправления для научных обобщений. Но, с другой стороны, — и это наиболее важная, творческая сторона практики, она способствует развертыванию этих



Рис. 7. Могила И. В. Давыдовского. Новодевичье кладбище. Москва.

обобщений в научные теории, которые и ложатся в основу новых, более высоких уровней практики» [31]. Рассуждения о причинности в биологии и медицине не были доведены до конца в середине прошлого века из-за несовершенства философской базы (диалектический материализм как вариант материалистического атеизма). Сейчас, когда философия в своем развитии преодолела идеалистический и материалистический атеизм, возможно продуктивное решение этих проблем.

Бурное развитие медико-биологических наук привело к возникновению новой отрасли знаний — молекулярной патологии человека. Биологическая сущность многих заболеваний активно изучается на молекулярном уровне, но уже ясно, что это не способствует предупреждению болезней, а вот исследование «общего закона приспособления» и социальной сущности болезней о которых писал И. В. Давыдовский, еще предстоит. Патологоанатомическая наука должна совершить переход на новый уровень, о чем предупреждал Ипполит Васильевич: «Направление развития нашей дисциплины — это путь от патологической анатомии к общей патологии человека... Если патологоанатомы этого своевременно не поймут, они окажутся на задворках больницы и не смогут выполнять своей основной задачи — формировать медицинское сознание на более высоком уровне, за рамками привычного позитивизма врачей-лечебников». Между тем внедрение молекулярных методов исследования и углубление специализации все больше способствует отходу от интегрального, системного взгляда на патологию человека и рассмотрению патологии человека с точки зрения общебиологического подхода. Именно внедрение в практику этих двух важнейших принципов составляет важнейший вклад Ипполита Васильевича в общую патологию. К сожалению, дальнейшего развития этих принципов не видно.

Творческое наследие ученого в должной степени не используется. Положение морфологических дисциплин не такое, каким было при И. В. Давыдовском. Анатомия во всех ее формах — нормальная, патологическая, сравнительная, топографическая, теряет статус базовой дисциплины. Это нашло выражение в медицинском образовании, которое, как и наука, находится в зоне турбулентности. Разработанный регламент клинико-анатомических конфе-

ренций не соблюдается. Конференции часто проводит администратор, нередко они превращаются в административный разнос. Между тем Ипполит Васильевич предостерегал патологоанатомов от роли «третьей инстанции», «истины в последней инстанции».

Разрушается клинико-анатомическое единство. Связано это с новыми правовыми нормами, закрепляющими понятие «медицинская услуга», принятием поправок в Уголовный кодекс об ответственности за врачебные ошибки и нормативных актов, позволяющих накладывать на учреждения здравоохранения санкции при расхождении клинического и патологоанатомического диагнозов. Рубрификация диагноза утратила свою четкость и стройность, что является отражением деформации мышления врача, не различающего причинно-следственные связи, главное и второстепенное, а также склонности к синдромному подходу в лечении.

Клинические рекомендации превратились в методы организации медицинской практики, не требующей от врача клинического мышления, абстрагирования и обобщений. Приоритет отдан доказательной медицине, своего рода «поваренной книге» для получения терапевтического эффекта на основе методов статистики, без размышлений об индивидуальности пациента и особенностях течения болезни. Отмечается тенденция, если не предать забвению, то относиться с некоторым снобизмом к трудам Ипполита Васильевича как устаревшим. Между тем ценность медико-философских идей ученого не устарела, более того — требует нового прочтения и развития с позиции знаний XXI в.

И. В. Давыдовский жил в эпоху революции и двух мировых войн, когда не было Интернета и электронных библиотек с кохрановскими обзорами, но это не помешало ему стать выдающимся ученым и блестящим патологом. Научное творчество всегда было превыше забот о «хлебе насущном», а честь врача и ученого — выше административной конъюнктуры. Он понимал, что место где «мертвые учат живых» — это не только анатомический театр, но и пространство человеческого мышления. *Artz der Toten* — доктор мертвых, так называли в прошлом патологоанатома в Германии. Научная и практическая деятельность академика И. В. Давыдовского показала, благодаря таланту и неустанному исследовательскому поиску,

ставя науку на службу здоровью человека, доктор мертвых может стать доктором живых — *Artz der Lebenden*.

#### Контактная информация:

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, и. о. главного редактора.  
Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение».  
Ул. Фабрициуса, 28—402, 220007, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 368-86-82.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вихерт А. М., Чекарева Г. А., Мишнев О. Д. Ипполит Васильевич Давыдовский (К 100-летию со дня рождения). *Вестник РАМН*. 1987; (9): 91—6.
2. Зубрицкий А. Н. О патологе И. В. Давыдовском. *Клиническая патофизиология*. 2022; 28 (2): 87—97.
3. Краевский Н. А. Давыдовский Ипполит Васильевич. БМЭ. 3-е изд. Москва: Сов. Энциклопедия. 1977. Т. 6. С. 570—2.
4. Логинов В. А. Творческое наследие И. В. Давыдовского (1887—1968) (к 130-летию со дня рождения). *Архив патологии*. 2017; 79 (4): 61—4.
5. Саркисов Д. С. И. В. Давыдовский — выдающийся представитель отечественной медицины. *Клиническая медицина*. 1987; 65 (7): 3—5.
6. Шевченко А. А., Алексеева Н. Т., Никитюк Д. Б. и др. *Nic locus ubi mortui docent vivos*. К 135-летию со дня рождения И. В. Давыдовского (1887—1968). *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2022; 11 (4): 67—75.
7. Зубрицкий А. Н. Ипполит Васильевич Давыдовский (01.08.1887—11.06.1968). *Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал*. 2023; 22 (2): 2—16.
8. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патология сыпного тифа в 2 частях. Москва: Госуд. изд-во; 1920. Ч. 1. 354 с.
9. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патология сыпного тифа в 2 частях. Москва: Госуд. изд-во; 1922. Ч. 2. 166 с.
10. Давыдовский И. В. Клинико-анатомические конференции, их место и значение в системе больничной работы. *Архив патологической анатомии и патологической физиологии*. 1935; 1 (3): 3—10.
11. Мишнев О. Д., Самойлов М. В., Леонова Л. В., Ракша А. П. И. В. Давыдовский — создатель клинико-анатомического направления отечественной медицины (к 125-летию со дня рождения). *Архив патологии*. 2013; 75(1): 62—4.
12. Свистунов А. А., Осадчук М. А., Миронова Е. Д. Патологоанатом, философ, клиницист (к 135-летию со дня рождения академика АМН СССР И. В. Давыдовского). *Вестник РАН*. 2022; 92 (10): 1008—12.
13. Давыдовский И. В. Врачебные ошибки. *Советская медицина*. 1941; 3: 3—10.
14. Давыдовский И. В. Проблемы современной нозологии. *Вестник современной медицины*. 1927; 7: 423—7.
15. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека в 2 т. Москва: Медгиз; 1956. Т. 1. 662 с.
16. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека в 2 т. Москва: Медгиз; 1958. Т. 2. 692 с.
17. Давыдовский И. В. *Общая патология человека*. Москва: Медицина; 1969. 612 с.
18. Давыдовский И. В. *Избранные лекции по патологии*. Москва: 2-й ММИ им. Н. И. Пирогова; 1975. 72 с.
19. Давыдовский И. В. *Огнестрельная рана человека в 2 т*. Москва: АМН СССР; 1950. Т. 1. 360 с.
20. Давыдовский И. В. *Огнестрельная рана человека в 2 т*. Москва: АМН СССР; 1954. Т. 2. 468 с.
21. Давыдовский И. В. *Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке*. Москва: Медгиз; 1944. 144 с.
22. *Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг. в 35 т*. Москва: Госуд. изд-во мед. литературы; 1952—1955. Т. 34. 544 с.
23. Александров В. Я. *Трудные годы советской биологии. Записки современника*. СПб: Наука; 1992. 262 с.
24. Резолюция правления Всесоюзного общества анатомов, гистологов и эмбриологов 23—27 июня 1953 г. «О задачах советской морфологии». *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1954; 31 (1): 90—1.
25. Давыдовский И. В. К столетию «целлюлярной патологии» Рудольфа Вирхова. *Архив патологии*. 1956; 18 (5): 3—18.
26. Давыдовский И. В. Вопросы локализации и органопатологии в свете учения Сеченова—Павлова—Введенского. Москва: Медгиз; 1954. 134 с.
27. Аничков Н. М., Кветной И. М. Вклад И. В. Давыдовского в развитие геронтологии. *Успехи геронтологии*. 2002; 3 (9): 17—25.
28. Давыдовский И. В. *Геронтология*. Москва: Медицина; 1966. 297 с.
29. Шор Г. В. *О смерти человека (введение в танатологию)*. Ленинград: КУБУЧ; 1925. 117 с.
30. Давыдовский И. В., Сильвестров В. Е. Об определении понятия болезнь. *Архив патологии*. 1966; (1): 3—8.
31. Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине (этиология). Москва: Медгиз; 1962. 176 с.
32. Давыдовский И. В. Компенсаторно-приспособительные процессы (биологические аспекты проблемы). *Архив патологии*. 1962; 24 (8): 7—18.
33. Давыдовский И. В. Приспособительные процессы в патологии. *Вестник АМН СССР*. 1962; (4): 27—37.
34. Давыдовский И. В. *Учение об инфекции*. Москва: Медгиз; 1956. 108 с. [Davydovskiy I. V. *Doctrine of infection*. Moskva: Medgiz, 1956. 108 s.] (in Russian)
35. Циммерман Я. С., Димов А. С. Научное наследие И. В. Давыдовского: философские основы общей патологии. *Клиническая медицина*. 2016; 94 (8): 565—74.
36. Давыдовский И. В. Ответ моим критикам. *Клиническая медицина*. 1957; 1: 126—41.
37. Давыдовский И. В. *Методологические основы патологии*. Вопросы философии. 1968; 5: 84—94.
38. Давыдовский И. В. *Философские основы патологии*. *Архив патологии*. 1969; 31 (6): 3—9.

## REFERENCES

1. Vikhert A. M., Chekareva G. A., Mishnev O. D. Ippolit Vasilievich Davydovsky (On the 100th anniversary of his birth). *Vestnik RAMN*. 1987; (9): 91—6. [(in Russian)]
2. Zubritskiy A. N. About the pathologist I. V. Davydovsky. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2022; 28 (2): 87—97. [(in Russian)]

3. Kraevskiy N. A. Davydovsky Ippolit Vasilievich. ВМЕh. 3-e izd. Moskva: Sov. Ehntsiklopediya, 1977. T. 6. S. 570—2. [(in Russian)]
4. Loginov V. A. Creative heritage of I. V. Davydovsky (1887—1968) (on the 130th anniversary of his birth). *Arkhiv patologii*. 2017; 79 (4): 61—4. [(in Russian)]
5. Sarkisov D. S. I. V. Davydovsky is an outstanding representative of domestic medicine. *Klinicheskaya meditsina*. 1987; 65 (7): 3—5. [(in Russian)]
6. Shevchenko A. A., Alekseeva N. T., Nikityuk D. B., Klochkova S. V., Sokolov D. A., Kvaratskheliya A. G., Karpova A. V. Hic locus ubi mortui docent vivos. To the 135th anniversary of the birth of I. V. Davydovsky (1887—1968). *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2022; 11 (4): 67—75. [(in Russian)]
7. Zubritskiy A. N. Ippolit Vasilievich Davydovsky (01.08.1887-11.06.1968). *Matematicheskaya morfologiya. Ehlektronny matematicheskiy i medico-biologicheskii zhurnal*. 2023; 22 (2): 2—16. [(in Russian)]
8. Davydovskiy I. V. Pathological anatomy and pathology of typhus in 2 parts. Moskva: Gosud. izd-vo, 1920. Ch. 1. 354 s. [(in Russian)]
9. Davydovskiy I. V. Pathological anatomy and pathology of typhus in 2 parts. Moskva: Gosud. izd-vo; 1922. Ch. 2. 166 s. [(in Russian)]
10. Davydovskiy I. V. Clinical and anatomical conferences, their place and importance in the hospital work system. *Arkhiv patologicheskoy anatomii i patologicheskoy fiziologii*. 1935; 1 (3): 3—10. [(in Russian)]
11. Mishnev O. D., Samoylov M. V., Leonova L. V., Raksha A. P. I. V. Davydovsky is the creator of the clinical and anatomical direction of domestic medicine (on the 125th anniversary of his birth). *Arkhiv patologii*. 2013; 75(1): 62—4. [(in Russian)]
12. Svistunov A. A., Osadchuk M. A., Mironova E. D. Pathologist, philosopher, clinician (to the 135th anniversary of the birth of academician of the Academy of Medical Sciences of the USSR I. V. Davydovsky). *Vestnik RAN*. 2022; 92 (10): 1008—12. [(in Russian)]
13. Davydovskiy I. V. Medical errors. *Sovetskaya meditsina*. 1941; 3: 3—10. [(in Russian)]
14. Davydovskiy I. V. Problems of modern nosology. *Vestnik sovremennoy meditsine*. 1927; 7: 423—7. [(in Russian)]
15. Davydovskiy I. V. Pathological anatomy and pathogenesis of human diseases in 2 vol. Moskva: Medgiz, 1956. T. 1. 662 s. [(in Russian)]
16. Davydovskiy I. V. Pathological anatomy and pathogenesis of human diseases in 2 vol. Moskva: Medgiz; 1958. T. 2. 692 s. [(in Russian)]
17. Davydovskiy I. V. General human pathology. Moskva: Meditsina, 1969. 612 s. [(in Russian)]
18. Davydovskiy I. V. Selected lectures on pathology. Moskva: 2-ū MMI im. N. N. Pirogova; 1975. 72 s. [(in Russian)]
19. Davydovskiy I. V. Gunshot wound of a person in 2 vol. Moskva: AMN SSSR, 1950. T. 1. 360 s. [(in Russian)]
20. Davydovskiy I. V. Gunshot wound of a person in 2 vol. Moskva: AMN SSSR; 1954. Vol. 2. 468 s. [(in Russian)]
21. Davydovskiy I. V. Traumatic exhaustion in light of the doctrine of sepsis and purulent-resorptive fever. Moskva: Medgiz; 1944. 144 s. [(in Russian)]
22. Experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941—1945 in 35 vol. Moskva: Gosud. izd-vo med. literatury; 1952—1955. T. 34. 544 s. [(in Russian)]
23. Aleksandrov V. Ya. Difficult years of Soviet biology. Contemporary notes. SPb: Nauka; 1992. 262 s. [(in Russian)]
24. Resolution of the Board of the All-Union Society of Anatomists, Histologists and Ehmbryologists. June 23—27, 1953. «On the Tasks of Soviet Morphology. *Arkhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii*. 1954; 31 (1): 90—1. [(in Russian)]
25. Davydovskiy I. V. By the centenary of Rudolf Virchow's «cellular pathology». *Arkhiv patologii*. 1956; 18 (5): 3—18. [(in Russian)]
26. Davydovskiy I. V. Issues of localization and organopathology in the light of the teachings of Sechenov-Pavlov-Vvedensky. Moskva: Medgiz; 1954. 134 s. [(in Russian)]
27. Anichkov N. M., Kvetnoy I. M. Contribution of I. V. Davydovsky to the development of gerontology. *Uspekhi gerontologii*. 2002; 3 (9): 17—25. [(in Russian)]
28. Davydovskiy I. V. Gerontology. Moskva: Meditsina; 1966. 297 s. [(in Russian)]
29. Shor G. V. On the death of a person (introduction to thanatology). Leningrad: KUBUCH; 1925. 117 s. [(in Russian)]
30. Davydovskiy I. V., Silvestrov V. E. On the definition of the concept of disease. *Arkhiv patologii*. 1966; (1): 3—8. [(in Russian)]
31. Davydovskiy I. V. Problems of causality in medicine (etiology). Moskva: Medgiz; 1962. 176 s. [(in Russian)]
32. Davydovskiy I. V. Compensatory-adaptive processes (biological aspects of the problem). *Arkhiv patologii*. 1962; 24 (8): 7—18. [(in Russian)]
33. Davydovskiy I. V. Adaptive processes in pathology. *Vestnik AMN SSSR*. 1962; (4): 27—37. [(in Russian)]
34. Davydovskiy I. V. Doctrine of infection. Moskva: Medgiz; 1956. 108 s. [(in Russian)]
35. Thimmerman Ya. S., Dimov A. S. Scientific heritage of I. V. Davydovsky: philosophical foundations of general pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94 (8): 565—74. [(in Russian)]
36. Davydovskiy I. V. The answer to my critics. *Klinicheskaya meditsina*. 1957; 1: 126—41. [(in Russian)]
37. Davydovskiy I. V. Methodological foundations of pathology. *Voprosy filosofii*. 1968; 5: 84—94. [(in Russian)]
38. Davydovskiy I. V. Philosophical foundations of pathology. *Arkhiv patologii*. 1969; 31 (6): 3—9. [(in Russian)]

Поступила 07.09.2023.

Принята к печати 29.09.2023.



*В ряду крупнейших патологов академик И. В. Давыдовский (1887—1968) занимает особое место. Годы его деятельности пришлось на период бурного развития медицинской науки первой половины XX в., когда был накоплен огромный фактический материал в разных областях клинической и экспериментальной медицины. При этом теоретические представления об основных закономерностях патологических процессов оставались на уровне сложившихся еще в XIX в. Практическая медицина стала «обгонять» теоретическую. Важность теоретического обобщения и ликвидации разрыва между анализом и синтезом лави-*

*нообразно нарастающего фактического материала как никто другой понял И. В. Давыдовский.*

*Выдающийся патологоанатом, обладающий огромным опытом клинической работы, последние десятилетия жизни посвятил философскому осмыслению теоретических основ медицины и блестяще преуспел в этом. Медико-философские идеи И. В. Давыдовского до сих пор сохранили свою актуальность. Подтверждением является статья «Философские основы патологии», в которой ученый подводит итоги многолетней разработки методологических проблем патологии.*

**Редколлегия**

**И. В. ДАВЫДОВСКИЙ**

## **ФИЛОСОФСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ\***

Тема настоящего доклада является плодом моей долгой жизни. Я пришел к этой теме постепенно благодаря всем тем условиям, которые мне создали Советская власть и вся та обстановка, в которой я работал.

Патология как понятие имеет тысячелетнюю давность, и сейчас даже трудно сказать, что именно вкладывали в это понятие древние греки. Очевидно, впрочем, что это учение (*logos*) о страдании (*pathos*) ими определялось как страдание независимо от того, причиняется ли оно какими-то внешними силами или возникает спонтанно. В это понятие включились такие общие патологические процессы, как воспаление, рак, а также частные, которые в более поздние исторические сроки выделились в раздел нозологии. Так или иначе *pathos* приравнивалось к болезненности безотносительно к ее этиологии, хотя попытки классификации патологических состояний делались уже давно. В плане философском несущественно, будем мы дифференцировать патологию на общую и частную или нет, тем более что и нозология — учение о конкретных болезненных формах — всегда подразумевает страдание, то есть болезнь в самом общем смысле слова.

Прошли века и вопрос о том, что такое болезнь, фактически остается без достаточно убедительного ответа. Анализ предложенных определений свидетельствует об одном — все определения болезни, как правило, за немногим исключением, исходят из чисто рассудочных представлений здравого смысла, продиктованных обыденным сознанием и традиционной эмпирической логикой. Между тем стало очевидно, что болезнь, как и здоровье, — это процесс жизнедеятельности, а отнюдь не просто ее нарушение. Страдание часто окрашивает и здоровые состояния; например, муки родов никого не заставляют думать о смерти, наоборот, это «здоровая» болезнь, необходимая и естественная. Ее исход — счастье материнства, а в биологическом смысле — продление вида. «Страдание есть, виноватых нет», — сказал бы Иван Карамазов у Достоевского. Если процесс жизнедеятельности является общеродовым определением здоровья и болезни, то поиски видовой логической дифференцировки требуют вычленения из этого широкого определения какой-то характерологической основы.

Важнейшей биологической характеристикой всех процессов жизнедеятельности являются

\*Речь, произнесенная И. В. Давыдовским на торжественном заседании Московского городского научного общества патологоанатомов, посвященного 80-летию со дня его рождения.

гомеостаз, самообновление, приспособление. Формы приспособления поистине безграничны, не только меняется интенсивность обычных форм приспособительных реакций, уравнивающих организм со средой, но существуют и такие реакции, которые болезненно преодолевают конфликт со средой, создают субъективно болезненную жизненную ситуацию, порождающую, однако, в конечном итоге новое уравнивание. Таковы регенерация после травмы, иммунитет после инфекций, таков сам инфекционный процесс как биотехника иммунитета.

Из этого следует, что развивающиеся в организме процессы, называемые нами патологическими, нозологическими, отнюдь не являются просто гомеостатическими или уравнивающими по своей биологической сущности. Речь идет о биологической закономерности, о новом здоровье, приобретаемом через болезнь. Этим же целям служат и все предохранительные прививки и вакцинации. Можно ли на указанной общебиологической основе разделить здоровье и болезнь? Где мера того и другого, где граница между ними? Известны попытки ответить на эти вопросы, прибегая к различным доводам чисто философского и социологического порядка, а также учитывая весь клинко-анатомический ансамбль событий, то есть эмпирическую сторону явления. Философские доводы не могли ответить на поставленный вопрос, поскольку принцип меры, так называемая мерность, в биологических явлениях дает осечку, как и категориальный строй мышления, механически переносимый на эти явления, например переход количества в качество, борьба противоположностей, борьба и физиологическая мера против болезни и т. п. Философские категории вообще не могут быть «отмычками» при решении принципиальных вопросов биологии. Социологические аспекты: исчезнувшая трудоспособность как критерий болезни не выдерживает критики потому, что болезнь — явление универсальное в животном мире, к тому же во время болезни можно быть социально нормальным и даже жизнерадостным (сифилис, туберкулез, артериосклероз и т. д.).

Итак, несмотря на житейскую очевидность, казалось бы, принципиального отличия болезни и здоровья, с философской точки зрения это отличие вовсе не так очевидно. Оба понятия хорошо различает сам больной, наука же не

дает четкого решения. Продолжим, однако, наши поиски. Для этого вернемся к характеристике патологических процессов, фигурирующих в трудах современных патологов и особенно клиницистов. Иногда говорят, что болезнь — это хаос, дезорганизация, дисгармония, беспорядок, словом нарушение. Философ Гольбах наголову разбил эти измышления два века назад, доказав, что патология — не беспорядок, что это особый порядок. Но ведь и патолог не может представить иного решения вопроса, поскольку он описывает типовые картины патологических процессов, синдромов и болезней, что уже чисто логически не позволяет говорить о беспорядке. Да и в принципе, существует ли в органической природе дисгармония или беспорядок? Очевидно, такого рода высказывания отражают только субъективизм их авторов, обыденные представления и впечатления, а фактически — психологическую настроенность самих пациентов, которых действительно трудно убедить в том, что они в «порядке».

Итак, патология — это особый порядок, и задача патолога заключается в том, чтобы искать «порядок в беспорядке», находить законы и механизмы, определяющие эти формы деятельности функциональных систем тела, их физиологическую направленность и действительное отношение к кардинальным отправлениям животного организма. Только патологии и клинике можно познать весь диапазон физиологических функций организма. Таков смысл высказываний основоположников отечественной физиологии И. М. Сеченова, И. П. Павлова, Н. Е. Введенского, А. А. Ухтомского. И это очень глубокая правда. К сожалению, она не получила должного теоретического развития; больше того, даже физиология как таковая раскололась на нормальную и патологическую. Та и другая стали отдельными дисциплинами, будучи фактически одним и тем же, то есть учением о жизни в любых ее состояниях и проявлениях. Представление о дисциплинах иногда оказывается в конфликте с дисциплиной мышления.

Если патология — не хаос, то есть все та же физиология, к тому же заключающая в себя много собственного, тоже по существу физиологического, то и весь вопрос о патологии как науке должен найти новое решение, оказывающееся в очевидном семантическом конфликте с установившимися понятиями. Патология реально

шире физиологии, она включает в себя физиологию, тем более если речь идет о человеке. Грубер определял патологию как ветвь физиологии; правильнее, по-видимому, считать, что физиология и патология — одна и та же ветвь биологии. Предрассудок, по которому физиология относится к биологическим, а патология — к медицинским дисциплинам, корнями своими уходит в те же суеверные представления о болезни как о хаосе и беспорядке, почему и включается в «ведомство» медицины. Принципиальное отличие современной патологии в ряду других медицинских наук заключается в том, что это широкая клиничко-биологическая дисциплина, призванная всесторонне изучать здорового и больного человека. Другими словами, на мой взгляд, патология — это область антропологии, устремленная на человека со всеми его экологическими и социологическими ансамблями; такой и должна быть наша программа на ближайшее будущее.

Какие принципиальные стороны жизни раскрываются в патологии? Это принцип единства организма и среды, принцип приспособления к среде, принцип целостности, принцип саморегуляции, самодвижения, принцип биологической целесообразности. Никаких других принципов в патологии нет. Патология помогает раскрыть все многообразие природы человека, биотехнику этой природы в регуляции функций, их устойчивость и самообновление структур. Патология отвергает формалистическое деление процессов на прогрессивные и регрессивные. Те и другие взаимно связаны, образуя целостный процесс в актах приспособительного и гомеостатического значения. Эти акты не подлежат обыденной аксиологической оценке, поскольку всякое приспособление как стихийное биологическое явление идет автоматически и любой ценой для конкретного носителя. Не совершенное приспособление, то есть болезненное и даже смертельное для индивидуума, не меняет общей биологической оценки принципа адаптации, поскольку смерть индивидуума имеет ничтожно малое значение для такой оценки в аспекте вида.

На какие вопросы патология ищет ответа? Во-первых, всякое знание требует названия, т. е. ответа на элементарный вопрос (он же ориентировочный рефлекс): что такое? Терминология, рожденная в донаучный период медицины, обильно представлена в патологии, отра-

жая различные уровни знания, от самых примитивных до новейших. Преобладают все же устаревшие термины, искаженно или смутно отражающие действительность, а попытки придать им новый смысл не всегда оправдываются. Выделяя из нефритов нефрозы, из миокардитов миокардозы, миокардиопатии, и медицина, и патология по сути дела больше отрицали старое, чем утверждали что-то принципиально новое и рациональное. Такие понятия, как воспаление, дистрофия, рак, лежат в медицинском словарном фонде тяжелым грузом, будучи по существу неопределенностями. Причина этого в том, что медицина черпала свою терминологию из чувственных впечатлений или из натурфилософских измышлений далекого прошлого. Не следует, впрочем, думать, что эти неопределенности медицинской номенклатуры являются существенным тормозом для развития патологии и медицины. Научное содержание, входящее в те или иные понятия, непрерывно совершенствуется, все более и более приближается к подлинно научному знанию. Это обеспечивается и теми связями, которые возникают между патологией и биологией и естествознанием в целом.

Именно эта сторона дела больше и вернее всего служит целям устранения семантических трудностей предмета и выработке в конечном итоге рациональной номенклатуры.

Второй вопрос, на который патология ищет ответ, почему данное явление возникло? Этиология — то есть учение о причинно-следственных отношениях с причинной внешней и беспричинной внутренней детерминацией один из самых старых и теоретически самых важных разделов патологии. Это учение родилось в недрах древней медицины, когда был тесным ее союз с философией. По мере обогащения знаниями и понятиями медицина обособлялась от философии и последняя в конце концов оставила ее развиваться самостоятельно. Оставив лоно философии, вернее натурфилософии, научная медицина пошла по пути позитивизма, прагматизма, фактологии, сравнительно редко вспоминая о своей древней попутчице философии. Этиология в основном и прежде всего — это воздействия внешнего мира, то есть царства случайностей. Последняя характеризует экологию, социологию, быт; случайностью является и индивидуальность как специфически неповторимый генотип.

Патогенез, в противоположность этиологии отвечающий на вопрос, как развивается болезнь, является царством необходимости, царством закона. Это внутренний мир организма, сложившийся в процессе эволюции вида, — биотехника. Она и определяет характеристику любого процесса, его картину или стереотип. Индивидуальность вносит в этот стереотип свои модификации. Патогенез — это самодвижение, саморазвитие, самоограничение процесса во времени, в пространстве. Как бы сложны ни были биотехнические, патогенетические, по существу всегда физиологические механизмы, они всегда гомеостатически направлены, отвечая общему закону приспособления.

Вопросы этиологии и патогенеза не исчерпывают теоретических к философских основ патологии. Завершающим актом познания являются вскрытие сущности процесса, то есть ответ на вопрос о его биологическом значении, для чего он существует в природе. Речь идет о биологической или органической целесообразности всех процессов, подчиняющихся закону приспособительной эволюции видов и естественному отбору. Биологическая целесообразность не имеет ничего общего с клинической социологической целесообразностью, касающейся отдельных индивидуумов или даже их групп. Отдельные члены вида для развития вида в целом имеют, как уже упоминалось, предельно малое значение, так же как их болезни или смерть.

Биологическая целесообразность легко познается в плане исторического изучения таких процессов, как воспаление, тромбоз, инфекция, первичное и вторичное натяжение, гипертрофия сердца и прочие виды компенсаций. Надо особенно подчеркнуть, что этот закон осуществляется как на самых высоких, так и на самых низких уровнях, поэтому многие процессы не могут быть еще нами оценены как приспособительные. В частности, это касается дегенеративных, некробиотических, бластоматозных процессов, где клеточный и молекулярный уровень жизнедеятельности пока еще трудно поддается расшифровке в аспекте сущности этих процессов. Однако в конечном счете это дело времени.

Биологическая целесообразность не имеет ничего общего с машиной, внешней целесообразностью. В машине доминирует принцип точности, в биологии этот принцип подчинен прин-

ципу устойчивости и принципу лабильности. Этими же принципами определяется надежность логических систем. В патологии принцип надежности в смысле именно диапазона устойчивости, лабильности, самокоррекции, самовосстановления представлен особенно ярко. Вопрос о сущности патологических процессов оправдывается всем ходом познания: сначала — «что такое», затем — «почему», далее — «как» явление возникает и развивается и, наконец, какие законы лежат в основе этого явления, какова его сущность? В философии этот путь проторенный, и нет нужды в том, чтобы медицина и патология прокладывали здесь новые пути.

Понятие «патология» возникло как некоторое обобщение рассудочного мышления, являясь очень неглубоким отражением действительности. Обыденное сознание, обыденный язык, здравый смысл характеризуют это мышление. Все особенности рассудочного мышления и обыденного сознания можно обнаружить в представлениях медиков и патологов не только в прошлом, но и в новейшее время, в частности их можно, найти и в современных учебниках и руководствах. На этом следует остановиться особо.

Если разум и теоретическое мышление ищут в новых фактах зародыш разрушения устаревших концепций, стремясь выйти за пределы сложившейся системы, то рассудочное мышление, здравый смысл загоняют эти факты в устаревшие системы. Рассудок, эмпирическое мышление не могут прорвать привычного круга представлений, если даже эти представления стали «тесными башмаками». Рассудочное мышление поэтому консервативно, оно даже «аллергично» к новому, неожиданному. К отрицательным сторонам обыденного сознания относится ортодоксальность и нетерпимость к парадоксальному, хотя научные истины рождаются всегда как парадоксы. Рассудочное мышление инерционно и оперирует окосневшими категориями. Оно иногда склонно к категориальному философскому мышлению, однако лишь формально используя категории диалектического материализма, как-то: мера, количество, качество. Рассудочное мышление удобно. Оно вращается в кругу четко подстроенных схем, глав, разделов науки, про него можно сказать, что это типичный конформизм, то есть все удобно расположено, все концы сведены

с концами; словом, удобно мыслить, удобно жить и не надо очень задумываться. Таким образом, рассудочное мышление предпочитает проторенные пути.

Догматизм и недооценка нового имеют тот же источник. Предпочитая держаться «у берега», иные научные работники охотнее подчиняются авторитету и званию, чем знанию. Рассудок, обыденное сознание склонны абсолютизировать истины. Его носители загромождают свою память предрассудками и просто словами, утратившими смысл. Обыденное сознание не способно видимое на поверхности вещей свести к реальному внутреннему. По той же причине ему непонятен принцип самодвижения, саморазвития. Изучая случайное, отдельное, текущее, мы часто не в состоянии даже поставить вопрос об устойчивости, необходимом, законном. Прошу, однако, понять меня правильно. Здравый смысл, рассудочное формально логическое мышление, как и эмпирическая практика, абсолютно необходимы и никогда не исчезнут. Они первый по счету и необходимый этап в познании. Они же и критерий истины, добытый абстрактным мышлением. Логика, в том числе и диалектическая, будет лишь умственной акробатикой, если соответствующие теории, гипотезы рождаются за пределами человеческой практики, а следовательно, и не могут служить ей, не могут быть ею верифицированы. Сказанное не следует, однако, понимать упрощенно, если, опыт, как правило, предшествует теории, то неправильно думать, что теория не может предшествовать новому опыту, проложить ему путь. Теоретические знания в принципе вообще должны обгонять практику, пусть за этими знаниями стоят не только эвристически многообещающие, но и мнимые теории. В. И. Вернадский остроумно сравнивает эти мнимые теории с лесами вокруг строящегося здания, которые становятся ненужными, когда постройка закончена.

Мы живем в эпоху глобальной интеграции самых различных наук, что принудительным образом заставляет нас подвергнуться более или менее полному «линянию», искать новые связи и отношения. Особенно важно преодолеть разобщенность медицины и биологии и их общую разобщенность с физикой, химией, математикой. Оказавшись несколько в стороне от «перекрестного опыления» наук, выйдя из университета, построив свою академию, фактиче-

ски оторвавшись от естествознания, уйдя в изучение конкретных болезней, в их лечение, предупреждение, медицина совершенствует главным образом технику исследования, дабы лучше обеспечить технику лечения. Однако едва ли правильно рассматривать медицину только как науку о лечении и предупреждении болезней. Такое определение в корне неверно. Теоретический фронт медицины оставляет желать лучшего, особенно если учесть, что она представляет собой широкую науку о человеке.

Пропагандируя необходимость общебиологического и философского осмысления богатейшего эмпирического материала патолога, я отдаю себе отчет в том, что философия сама по себе, без новых фактических материалов, не в состоянии заполнить белые пятна в теоретической медицине. Философия никаких законов не раскрывает, это делает само естествознание. Никакие философские мысли, высказанные великими умами человечества, не в состоянии научить мыслить философски. К этому приводит неустанная практика исследования. Это именно она автоматически порождает абстракцию, ибо «шага в абстракцию не избежать», как хорошо сказал физик Рейзенберг от лица всех физиков мир, «впавших» в философию (М. Планк, А. Эйнштейн, Н. Бор). Такова внутренняя логика развития физических теорий, сложившаяся классические представления Ньютона — Лапласа. Разве не то же самое мы хотели бы иметь в патологии?

Путь к философским заключениям и обратно — от них к практике — не должен порождать опасений в возврате старой натурфилософии. Эта философия возникла как объективное отражение недостаточности опытных знаний. Она пассивно пыталась восполнить их недостаток и потерпела крах. Это породило эпоху позитивизма и очень узкой специализации нашего века.

Пройдя этап старой натурфилософии, вооруженные философией диалектического материализма, обогащенные опытными знаниями, мы не стихийно, а уже сознательно, опережая опытное знание, пойдем к открытию новых теоретических горизонтов. Нам не хватает фактов; и так будет всегда, их никогда не будет хватать. Но нам не хватает и логики, именно новой логики, которая в противоположность традиционной логике могла бы быть нацелена не на привычные понятия и схемы, а на создание новых

теорий. Значение свободного вымысла при этом трудно переоценить.

Медицина, как никогда, нуждается в более глубоком изучении и более глубоком познании вещей. Она должна стать выше своих привычных прагматических позиций. Нужен новый сплав идей. В наш век кажущаяся их непреложность часто оказывается ложной. Эмпиризм — это необходимый вестибюль громадного здания науки, имеющий то неудобство, что он выглядит лабиринтом, где можно надолго затеряться. Эмпирическая практика сама по себе может вести к крупным открытиям, однако не делающим революции и не ломающим сознания людей. Практика великих открытий в физике, математике, биологии подтверждает истину, согласно которой для одной минуты синтеза требуется целый век анализа и океан фактов. Этот океан у нас есть и анализировать мы умеем, но в какой-то мере все же не хватает минуты для синтеза.

В заключение своего выступления скажу несколько слов о себе. Как-то я прочел письмо Гоголя к Аксакову, написанное 5 марта 1840 г. после окончания «Мертвых душ». Гоголь пишет: «Я умер теперь для всего мелочного». Я остановился на этом и подумал о себе — я тоже, умер для всего мелочного. Это надо понимать так: по мере того как мы развиваемся, мы меняемся. Эти перемены идут от конкретного и частного к общему и философскому; я думаю, что именно это имел в виду Гоголь.

Конечно, перенесение на себя этого гоголевского выражения имеет относительный характер. Несмотря на свой «уход» в философию, я не отрываюсь от конкретного материала, регулярно посещаю секционный зал, люблю патологоанатомическую практическую работу и глубоко убежден, что основой патологии является патологическая анатомия, то есть живой и мертвый человек в конкретном материале. Направление развития нашей дисциплины — это путь от патологической анатомии к общей патологии человека. Я убежден также и в том, что, если патологоанатомы этого своевременно не поймут, они окажутся «на задворках» больницы и не смогут выполнить своей основной задачи — формировать медицинское сознание на более высоком уровне, за рамками привычного позитивизма врачей-лечебников. Путь от патологической анатомии к общей патологии — естественный и неумолимый закон, внутренняя логика развития нашей дисциплины.

Исходя из сказанного, тезис «умер для всего мелкого» следует понимать так, что мне дороже стало все то, что хотя бы на несколько ступенек стоит выше на той лестнице знаний, на которой мы стоим и по которой должны постоянно подниматься. Лестница эта высокая, и если мы сделаем несколько шагов вверх, став над тем материалом, который мы постоянно исследуем и изучаем, мы будем больше видеть и больше понимать.

*Опубликовано в журнале «Архив патологии». 1969; 6: 3—9.*



## Мудрые мысли знаменитых врачей

### Наука и врачевание

♦ Наука — самое важное, самое прекрасное и нужное в жизни человека; она всегда была и будет высшим проявлением любви, только ею одною человек победит природу и себя.

А. П. Чехов

♦ Красота науки... кроется в гармонии частей, которая постигается только разумом. Это она создает почву, создает основу для игры видимых красот, ласкающих наши чувства. Без этой поддержки красота мимолетных впечатлений была бы несовершенной, как все неотчетливое и преходящее. Напротив, красота интеллектуальная дает удовлетворение сама по себе.

Жюль Анри Пуанкаре

♦ Великая поэзия нашего века — это наука с удивительным расцветом своих открытий.

Эмиль Золя

♦ Наука — вот истинное преимущество человека.

♦ Цель медицины как науки —

Постигнуть жизни сложный ход.

♦ Кто хочет достигнуть великого, тот должен уметь ограничивать себя. Кто же, напротив, хочет всего, тот на самом деле ничего не хочет и ничего не достигнет.

♦ Человек должен верить, что непонятное можно понять, иначе он не стал бы размышлять о нем.

Иоганн Вольфганг Гете

♦ Применение эксперимента наряду с клиническим наблюдением — единственно правильный путь к решению сложных вопросов патологии.

Д. Д. Плетнев

♦ Иметь пытливым ум — это значит уметь ставить самому себе вопросы, останавливаться и задумываться над тем, чего мы не понимаем, что кажется смутным и необъяснимым; пытливым ум — это желание изучить проблему, которая мысленно вырисовывается перед нашим взором.

Рене Леруи

♦ Задача знания состоит в том, чтобы находить нечто еще не найденное... доводить до конца сделанное наполовину.

Гиппократ

♦ Не грубые заблуждения, а тонкие неверные теории — вот что тормозит обнаружение научной истины.

Георг Лихтенберг

♦ Связь поэзии, литературы, ораторского искусства и музыки с любовью признаны всеми... Но почему-то существует мнение, будто научная инициатива составляет исключение из этого правила... Это еще не доказывает, что любовь не играла направляющей роли в жизни ученых.

♦ Во все времена ученые рисковали своим здоровьем в поисках истины.

И. И. Мечников

♦ В медицинской науке все может быть прекрасным. Ведь настоящая медицина служит человеку и добру. Кроме того, истинная наука неотделима от творчества, а последнее всегда прекрасно.

Ф. А. Михайлов

♦ Научные открытия никогда не были бы сделаны, если бы в качестве неперемного предварительного условия было поставлено их практическое использование. Может быть, это утверждение очень категорично, но оно справедливо.

♦ Существует огромное и вполне реальное различие между фундаментальной наукой и прикладной. Но неверно считать одну из них в каком бы то ни было отношении более тонкой и вдохновляющей.

♦ Иногда говорят, что наука — это собрание фактов. В некотором смысле это верно. Но отношение фактов к науке подобно отношению красок на палитре художника к его картине.

Уильям Брэгг

Подготовил Ю. К. Абаев



И. Н. СЕМЕНЕНЯ, В. А. ПЕРЕВЕРЗЕВ

## К. В. КИСЕЛЕВ — НАРОДНЫЙ КОМИССАР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ БССР, ПРЕДСЕДАТЕЛЬ СОВЕТА НАРОДНЫХ КОМИССАРОВ БССР, ПЕРВЫЙ МИНИСТР ИНОСТРАННЫХ ДЕЛ БССР (К 120-летию СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Представлены сведения о выдающемся государственном и политическом деятеле, организаторе здравоохранения и внешнеполитического ведомства БССР, руководителе Правительства БССР — Кузьме Венедиктовиче Киселеве. Приведены основные данные из его биографии, профессиональной деятельности.*

**Ключевые слова:** Кузьма Киселев, Нарком здравоохранения БССР, Министр иностранных дел БССР, руководитель Правительства БССР, Комсомольское озеро, артиллерийская система «Катюша», Устав ООН, строительство БелНИИ онкологии и медрadiологии.

*The article summarizes information about the outstanding statesman and politician, organizer of the health care and foreign policy department of the BSSR, head of the Government of the BSSR Kuzma Venediktovich Kiselyov. The main data from his biography and professional activity are given.*

**Key words:** Kuzma Kiselyov, Peoples Commissar of Health of the BSSR, Minister of Foreign Affairs of the BSSR, Head of the Government of the BSSR, Komsomolsk Lake, artillery systems «Katyusha», signing of the UN Charter, construction of the BelNIU Oncology and Medical Radiology.

HEALTHCARE. 2023; 11: 71—75.

**K. V. KISELEV — PEOPLES COMMISSAR OF HEALTH OF THE BSSR, CHAIRMAN OF THE COUNCIL OF PEOPLE'S COMMISSARS OF THE BSSR, FIRST MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS OF THE BSSR (FOR THE 120<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)**

I. N. Semenenya, V. A. Pereverzev

Кузьма Венедиктович Киселев родился 1 ноября 1903 г. в дер. Лобковичи Чериковского уезда Могилевской губернии (ныне — Кричевский район Могилевской области). В бедной крестьянской семье было двенадцать детей, из которых выжило только пять. В 1918 г., по окончании сельской церковно-приходской школы, Кузьма отправился учиться в Кричевское училище, готовившее тогда сельских учителей. В 1919 г. 15-летнего подростка избрали секретарем Малятичского волостного комитета ЛКСМ Белоруссии. В 1923 г. по путевке Мстиславского уездного комитета комсомола Кузьма Киселев поехал учиться в Смоленский университет на медицинский факультет. Вскоре его избрали секретарем комсомольской организации факультета. В начале 1924 г. он перевелся на медицинский факультет Воронежского государственного университета, который окончил в 1928 г. Тогда же был назначен ординатором клиники нервных болезней факультета, где проработал до 1930 г. После этого — учеба в Институте философии и естествознания Комму-

нистического университета имени Я. М. Свердлова в Москве, включая работу секретарем партийной организации этого института, который он окончил в 1933 г. Затем Кузьма Венедиктович был направлен во Всесоюзный институт экспериментальной медицины имени А. М. Горького при Совете Народных Комиссаров (СНК) СССР (г. Москва). С 1933 по 1937 г. он занимался научной деятельностью. Первая его научная работа называлась «Влияние шума на нервную систему рабочих-котельщиков». В 1936 г. К. В. Киселев успешно защитил диссертацию «Об изменении нервных клеток цилиарного и гассерова узлов при артериосклерозе мозга» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук [1, 2].

В июне 1937 г. Кузьму Венедиктовича вызвали в ЦК ВКП(б) к секретарю ЦК А. А. Андрееву, который предложил ему отправиться в Белоруссию в качестве Наркома здравоохранения. К. В. Киселев переезжает в Белоруссию и с 22 сентября возглавляет Народный комиссариат здравоохранения БССР. Следует

отметить, что благодаря К. В. Киселеву в 1938 г. возобновился выпуск периодического издания Наркомздрава «Медицинский журнал БССР», предшественником которого являлся журнал «Беларуская мэдычная думка», издавать который прекратили в 1929 г. из-за материальных трудностей. Главным редактором нового журнала стал Кузьма Киселев. В настоящее время преемником этого журнала является журнал «Здравоохранение» (главный редактор — профессор Ю. К. Абаев) [3].

Однако руководить Наркоматом здравоохранения К. В. Киселеву пришлось недолго, так как 28 июля 1938 г. первая сессия Верховного Совета БССР избрала его председателем Совнаркома БССР. Тогда ему было 34 года. К. В. Киселев активно взялся за решение задач по развитию различных отраслей народного хозяйства. Добавило хлопот присоединение Западной Белоруссии к БССР в 1939 г. Более отсталые регионы Западной Белоруссии приходилось подтягивать до общереспубликанского уровня. Много времени он уделял трудовым коллективам на местах, выезжая в разные регионы республики, лично принимал участие в решении проблемных вопросов, оказании помощи. Содействовал командованию Белорусского военного округа в строительстве оборонительных сооружений на западной границе республики [1].

27 июня 1940 г. К. В. Киселев освобождается от должности председателя Совнаркома БССР после публикации в газете «Правда» фельетона «Озера по заказу или плоды неумной фантазии», где он обвинялся в неправильном расходовании бюджетных средств, которые направил на создание Комсомольского озера, строительство плотины для предотвращения паводков и обеспечения г. Минска питьевой водой. Минчане же добровольно после работы и по выходным дням с энтузиазмом трудились над котлованом будущего озера. Реальная ситуация была такова, что до Великой Отечественной войны р. Свислочь разливалась так, что приходилось эвакуировать из квартир сотни семей. В фельетоне же писалось, что профессора, доценты, инженеры превратились в «землекопов» вместо того, чтобы заниматься своим делом. Кроме того, тогдашний Народный комиссар финансов СССР А. Г. Зверев написал в СНК СССР жалобу о незаконном (нецелевом) отпуске 8 млн рублей Совнаркомом



К. В. Киселев

Белоруссии на указанные цели. От сурового наказания К. В. Киселева спас И. В. Сталин, поддержав его идею создания Комсомольского озера и выделив для этого дополнительные средства. Есть однако мнение, что снятие К. В. Киселева с поста Председателя СНК БССР связано с тем, что он не подписал ни одного расстрельного списка, чем вызвал большое недовольство Л. П. Берии (Народного комиссара внутренних дел СССР) и Л. Ф. Цанавы (Народного комиссара внутренних дел БССР). Они доложили об этом И. В. Сталину, который и предложил перевести К. В. Киселева на другую работу. А фельетон в «Правде» мог быть только надуманным поводом [4, 5].

В 1941—1942 г. К. В. Киселев работал заместителем директора Всесоюзного института экспериментальной медицины имени А. М. Горького и директором издательства «Медицинская литература» в Москве. В 1942 г. по решению Государственного комитета обороны СССР (ГКО) К. В. Киселев назначен ответственным за производство систем полевой реактивной артиллерии «Катюша». В разговоре с членом ГКО и Министром иностранных дел СССР В. М. Молотовым, который озвучил ему решение ГКО, Кузьма Венедиктович сильно удивился и сказал: «Помилуйте, я врач, в какой-то степени государственный работник, но

здесь нужен инженер, военный специалист. Я этого не знаю и не умею. Я же завалю дело». На что В. М. Молотов ему ответил: «В первую очередь вы большевик, а потом уже врач и так далее». Тогда К. В. Киселеву удалось для обеспечения работы по созданию «Катюш» освободить из концентрационных лагерей более 400 научных и технических работников, включая будущих выдающихся советских ученых — авиаконструктора А. Н. Туполева и основоположника современной космонавтики С. П. Королева. В 1943 г. после успешного завершения работ по созданию «Катюши» (за это он был награжден орденом Трудового Красного Знамени), К. В. Киселев назначен председателем Ульяновского областного исполнительного комитета, которым руководил очень недолго [1, 5].

Вскоре К. В. Киселев опять возвращается в Белоруссию. С 1943 по 1946 г. он — Первый заместитель Председателя СНК БССР, с 1946 г. — Совета Министров БССР (по 1958 г.). Одновременно с 1944 г. — первый Народный комиссар иностранных дел БССР, с 1946 по 1966 г. — первый Министр иностранных дел БССР. В 1945 г. как глава делегации БССР в г. Сан-Франциско подписал Устав ООН (26 июня), в 1946 г. — документ о создании государства Израиль, в 1947 г. — мирные договоры БССР с Болгарией, Венгрией, Италией, Румынией и Финляндией.

К. В. Киселев возглавлял делегации БССР на сессиях Генеральной Ассамблеи ООН в 1946—1965 гг. В 1946 г. по его инициативе было принято решение о неприменении срока давности к нацистским преступникам времен Второй

мировой войны. На одном из совещаний в г. Лондоне в феврале 1947 г. К. В. Киселев представил особый меморандум, в котором подчеркивалось, что прямой ущерб, нанесенный БССР за три с лишним года немецко-фашистской оккупации, составил 15 млрд. долларов США (в пересчете на наше время эта сумма составляет примерно 170 млрд. долларов США). В 1954 г. Кузьма Киселев поднял вопрос о создании Постоянного представительства БССР при ООН и через четыре года оно было открыто. Немалую роль в этом сыграли личные переговоры К. В. Киселева с Генеральным секретарем ООН Дагом Хаммаршельдом. В 1960 г. при непосредственном участии МИД БССР 17 стран Африки мирным путем получили независимость. Впоследствии К. В. Киселев каждый год получал благодарственные телеграммы из этих 17 стран в день их независимости [6, 7].

В 1963 г. К. В. Киселев как представитель МИД СССР дважды встречался с президентом США Джоном Кеннеди. Американской стороной было предложено открыть посольства США в Минске и Киеве, а в Вашингтоне — посольства БССР и УССР. Кроме того, предлагалось открыть американский университет в Минске и белорусский университет — в Чикаго с возможностью поступления американцев и белорусов в оба университета. Обсуждался также вопрос о создании белорусско-американской группы космонавтов для совместной экспедиции на Луну. Однако эти переговоры не получили дальнейшего развития в связи с убийством Джона Кеннеди 22 ноября 1963 г. [5].



Подписание делегацией БССР Устава ООН на учредительной конференции в Сан-Франциско (США) 26 июня 1945 г.



Визит в г. Минск Генерального секретаря ООН Дага Хаммаршельда, 6 июня 1956 г. (слева — К. В. Киселев, в центре — Даг Хаммаршельд)

К. В. Киселев — член ЦК КПБ в 1938—1966 гг., депутат Верховного Совета БССР в 1938—1967 гг., депутат Верховного Совета СССР в 1937—1938 гг. В 1939—1941 гг. К. В. Киселев являлся членом Центральной ревизионной комиссии (ЦРК) ВКП(б), однако на XVIII конференции ВКП(б) он был выведен из состава ЦРК как необеспечивший выполнение обязанностей члена ЦРК. Интересно, что в 1951 г. он оказался единственным из работников МИД БССР, кто не был арестован за «шпионаж». Сказалось доброе отношение к нему И. В. Сталина. Именно по этой же причине обращение К. В. Киселева тогда к И. В. Сталину и личное письменное поручительство за каждого арестованного работника МИДа обеспечило снятие ареста со всех и возвращение их на работу в МИД БССР — уже на следующий день после визита К. В. Киселева к И. В. Сталину [1, 5].

Осенью 1952 г. К. В. Киселеву было предложено переехать в Москву для работы в должности секретаря ЦК КПСС по кадрам. Однако он попросил оставить его в Белоруссии с целью продолжать заниматься вопросами внешнеполитической деятельности. Предложенную ему должность занял тогда Л. И. Брежнев.

При поддержке К. В. Киселевым инициативы белорусских медиков руководством БССР и СССР было принято решение о строительстве в Минске НИИ онкологии и медицинской радиологии, который начал работу 3 сентября 1960 г. (в настоящее время — Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова). Однако начатое строительство было приостановлено в связи с возникшей потребностью переброски финансовых средств на объекты сельского хозяйства. К. В. Киселеву пообещали достроить институт «как-нибудь потом». Он принял неординарное решение: с трибуны ООН заявил о строительстве в Минске онкологического центра и пригласил руководство ООН посетить Минск для ознакомления с ходом создания этого важного объекта здравоохранения, понимая, что после такого выступления строительство института обязательно продолжат. Так оно и вышло. Генеральный секретарь ООН Даг Хаммаршельд предложение принял, а деньги на продолжение строительства нашлись.

Однако К. В. Киселев отдавал себе отчет в том, что, поскольку заявление с трибуны ООН

не было согласовано с руководством СССР и БССР, ему не простят такого нарушения партийной дисциплины. Но он не боялся грядущего наказания, так как здоровье народа для него было важнее. Через некоторое время К. В. Киселева освободили от обязанностей Первого заместителя Председателя Совета Министров БССР в связи с этим инцидентом, сохранив, тем не менее, за ним должность Министра иностранных дел БССР. Своим детям, Елене и Василию, он тогда сказал: «Дети, посты приходят и уходят, а больницы остаются» [6, 8].

Освобождение К. В. Киселева от должности Министра иностранных дел БССР в 1966 г. было связано с доносом, который на него написал его подчиненный, которому Кузьма Венедиктович всецело доверял. В доносе говорилось о том, что К. В. Киселев, якобы, негативно отзывался о Л. И. Брежневе, который не очень поддерживал К. В. Киселева. Возможно, на этом и строился расчет. Таким образом, под предлогом плохого здоровья первого Наркома и Министра иностранных дел БССР, проработавшего в должности руководителя внешнеполитического ведомства республики 22 года, отправили в отставку [5]. Как говорится: «Если ты не скажешь, — за тебя скажут, и оправдаться не успеешь».

С 1966 г. вплоть до своей смерти (4 мая 1977 г.) К. В. Киселев работал советником в аппарате Совета Министров БССР.

За выдающийся вклад в развитие государства К. В. Киселев награжден двумя орденами Ленина, двумя орденами Трудового Красного Знамени, орденом «Знак Почета», медалями. В 1965 г. Папа Римский Павел VI вручил ему Папскую медаль «Пламя веры» (одна из высших наград Ватикана) за активную деятельность по открытию католических костелов в Беларуси. Такой деятельности К. В. Киселева способствовало то, что его родители были верующими людьми, сам он закончил церковно-приходскую школу, да и создавать нужно было костелы для верующих людей (при всем негативном отношении руководства СССР к религии). Но главное, по-видимому, — это то, что он, как дипломат высочайшего уровня, понимал, что католическая церковь обладает огромным влиянием в мире, а это может пойти только на пользу Белоруссии. Тогдашние руководители республики — первый секретарь ЦК КПБ

К. Т. Мазуров и второй секретарь ЦК КПБ П. М. Машеров, не мешали, но и не способствовали ему в этом [6, 8].

Кузьму Венедиктовича отличало достаточно скромное отношение к семейному быту, без роскоши, и два важнейших человеческих качества — высокий профессионализм и доброе отношение к людям. Имя К. В. Киселева носит школа на его малой Родине — в дер. Лабковичи Кричевского района Могилевской области. Похоронен Кузьма Венедиктович в Минске на Восточном (Московском) кладбище [1, 5, 8].

#### Контактная информация:

Семененя Игорь Николаевич — профессор кафедры нормальной физиологии.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83/5, 220116, г. Минск.  
Моб. тел. +375 29 694-25-97.

#### Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иоффе Э. Роль Киселевых в истории Беларуси. *Беларуская думка*. 2008; 10: 110—9.
2. Кузьма Киселев. *Биография*. Available at: <http://facecollection.ru/people/kuzma-kiselev>. (accessed 03 June 2023).
3. История журнала «Здравоохранение». Available at: <https://www.zdrav.by/istoriya-zhurnala-zdravoohranenie/>. (accessed 19 June 2023).
4. «Беларусь. На пути к Независимости». История жизни первого министра иностранных дел БССР. Available at: <https://ont.by/news/belarys.-na-pyti-k-nezavisimosti.-istoriya-zhizni-pervogo-ministra-inostran>. (accessed 03 July 2018).
5. Пришел на работу, а все арестованы: история первого главы белорусского МИД. Available at: <https://sputnik.by/20190121/Prishel-na-rabotu-a-vse-arestovany-istoriya-pervogo-glavy-belorussskogo-MID-1039676061.html>. (accessed 21 January 2019).
6. Киселев К. В. *Записки советского дипломата*. М.: Политиздат; 1974. 527 с.
7. Как белорусы стали одними из основателей ООН. Факты из мировой истории. Available at: <https://minsknews.by/kak-belorusy-stali-odnimi-iz-osnovatelej-oon-fakty-iz-mirovoj-istorii/>. (accessed 25 April 2020).
8. Щербачевич Н. Кузьма Киселев — министр иностранных дел БССР в течение 22 лет. Available at: <https://www.bel-jurist.com/page/kuzma-kiselev> (accessed 19 November 2013).

## REFERENCES

1. Ioffe E. The role of the Kiselyovs in the history of Belarus. *Belaruskaya dumka*. 2008; 10: 110—9. [(in Russian)]
2. Kuzma Kiselev. *Biography*. Available at: <http://facecollection.ru/people/kuzma-kiselev> (accessed 03 June 2023). [(in Russian)]
3. History of the journal «Health». Available at: <https://www.zdrav.by/istoriya-zhurnala-zdravoohranenie/> (accessed 19 June 2023). [(in Russian)]
4. «Belarus. On the way to Independence». The life story of the first Minister of Foreign Affairs of the BSSR. Available at: <https://ont.by/news/belarys.-na-pyti-k-nezavisimosti.-istoriya-zhizni-pervogo-ministra-inostran> (accessed 03 July 2018). [(in Russian)]
5. Came to work, and everyone was arrested: the story of the first head of the Belarusian Foreign Ministry. Available at: <https://sputnik.by/20190121/Prishel-na-rabotu-a-vse-arestovany-istoriya-pervogo-glavy-belorussskogo-MID-1039676061.html> (accessed 21 January 2019). [(in Russian)]
6. Kiselev K. V. *Notes of a Soviet diplomat*. M.: Politizdat; 1974. 527 s. [(in Russian)]
7. How Belarusians became one of the founders of the UN. Facts from world history. Available at: <https://minsknews.by/kak-belorusy-stali-odnimi-iz-osnovatelej-oon-fakty-iz-mirovoj-istorii/> (accessed 25 April 2020). [(in Russian)]
8. Sherbachevich N. Kuzma Kiselev — Minister of Foreign Affairs of the BSSR for 22 years. Available at: <https://www.bel-jurist.com/page/kuzma-kiselev> (accessed 19 November 2013). [(in Russian)]

Поступила 29.06.2023.

Принята к печати 29.09.2023.

<sup>1</sup>Н. Ф. СИВЕЦ, <sup>2</sup>Д. И. ГОЛОВАЧ, <sup>1</sup>С. А. ГУЗОВ

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПОСЛЕ ГРЫЖЕСЕЧЕНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СИНТЕТИЧЕСКОГО СЕТЧАТОГО ИМПЛАНТАТА

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь<sup>2</sup>6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

*Болевой синдром после грыжесечения по поводу паховой грыжи (паходиния) — это длительное наличие боли в отдаленном послеоперационном периоде, сохраняющееся от нескольких месяцев до нескольких лет и характеризующееся периодичностью обострений. Наиболее частой причиной его возникновения является повреждение нервных ветвей, что может быть следствием травматического растяжения или прямого интраоперационного повреждения нерва. Проявляется в виде соматической и висцеральной боли. Приводит в той или иной степени к нетрудоспособности пациентов, их физической и социальной ограниченности, к психологическому дистрессу. Описан клинический случай у пациента с данной патологией.*

**Ключевые слова:** болевой синдром, паховые грыжи, полипропиленовый сетчатый имплантат.

*Pain syndrome after inguinal hernia repair (pachodynia) is the long-term pain in the late postoperative period lasting several months to several years with periodic exacerbations. Its most common cause is the nerve branches damage which may result from traumatic stretching or direct intraoperative nerve damage. This pain manifests as somatic and visceral pain. It leads to different degrees of patients the disability, their physical and social limitations, and psychological distress. A clinical case of a patient with this pathology is presented.*

**Key words:** pain syndrome, inguinal hernia, polypropylene mesh implant.

HEALTHCARE. 2023; 11: 76—80.

PAIN SYNDROME AFTER HERNIATION IN THE LATE POSTOPERATIVE PERIOD AFTER HERNIOPLASTY USING SYNTHETIC MESH

N. F. Sivets, D. I. Golovach, S. A. Guzov

Болевой синдром после грыжесечения по поводу паховой грыжи (паходиния) — это длительное наличие боли в отдаленном послеоперационном периоде, сохраняющееся от нескольких месяцев до нескольких лет и характеризующееся периодичностью обострений [1]. Частота хронической боли в паху превосходит частоту рецидивов и может служить показателем эффективности выполненных операций [2]. Наиболее частой причиной болевого синдрома в послеоперационном периоде является повреждение нервных ветвей, что может быть следствием травматического растяжения или прямого интраоперационного повреждения нерва. При этом соматическая боль, являющаяся следствием травматического повреждения, локализуется непосредственно в зоне вмешательства. Боль, возникающая в области яичек и семенного канатика, расценивается как висцеральная и чаще всего является следствием прямого контакта сетчатой структуры с элементами семенного канатика [3]. Возникновение

болевого синдрома может зависеть и от метода фиксации сетчатого имплантата. Так, при клеевой фиксации болевой синдром возникает значительно реже, чем при фиксации сетчатого имплантата полипропиленовой нитью. «Легкие» сетки редко сопровождаются болевым синдромом по сравнению с «тяжелыми». Наличие стойкого хронического болевого синдрома в паховой области приводит в той или иной степени к нетрудоспособности пациентов, их физической и социальной ограниченности, к психологическому дистрессу [4, 5].

Устранение хронического болевого синдрома представляется сложной проблемой для многих хирургов. Так, на этапе выполнения операции важно избегать длительного сдавливания или защемления нерва, выполняя тщательную идентификацию тканевых структур. В послеоперационном периоде возможно применение противовоспалительных лекарственных средств, нейромодуляторов, физиотерапевтических методов [6]. При отсутствии признаков рецидива

оперативное вмешательство следует выполнять не ранее, чем через 1 год после операции. Вариантом вмешательства может быть удаление сетки, нейроэктомия, иссечение мягких тканей единым блоком.

Использование ненатяжной герниопластики с применением полипропиленовых сетчатых имплантатов позволяет избежать значительно числа осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и достичь снижения числа рецидивов при грыжах передней брюшной стенки [7, 8]. Возможность размещения синтетических сетчатых имплантатов между различными слоями тканей передней брюшной стенки позволяет расширить показания к ненатяжным методам герниопластики при хирургическом лечении грыж данной локализации. Однако остается недостаточно изученным вопрос взаимодействия тканей передней брюшной стенки с имплантируемым сетчатым протезом в отдаленном послеоперационном периоде. Так, при использовании «легких» полипропиленовых сеток воспалительная реакция тканей является минимальной. При этом сократительная способность передней брюшной стенки не ограничивается, а сама сетка не имеет тенденции к «сморщиванию» [9]. При использовании «тяжелых» сеток для герниопластики имеют место ограничения подвижности брюшной стенки вплоть до невозможности выполнять определенные движения. Четкое понимание взаимодействия тканей передней брюшной стенки и синтетического имплантата в отдаленном послеоперационном периоде позволит улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов [10, 11].

Ниже приведено описание клинического случая, который иллюстрирует морфологические особенности тканей передней брюшной стенки при применении синтетического полипропиленового имплантата в отдаленном периоде.

Пациент В. прооперирован по поводу правосторонней паховой грыжи в 2014 г. (операция № 1). Выполнена герниопластика по Жирау — Спасокукоцкому. Спустя 2 года, в 2016 г., возник рецидив грыжи. Пациент был прооперирован повторно в 2016 г. — выполнена пластика пахового канала справа по Лихтенштейну (операция № 2). Спустя несколько дней после этой операции у него появился болевой синдром в зоне пластики полипропиленовой сеткой. Консервативные методы по устранению болевого

синдрома успеха не имели и через 1 год, в июле 2017 г., пациенту выполнено иссечение операционного рубца единым блоком с мягкими тканями (операция № 3). Во время выполнения этой операции данных о рецидиве грыжи не выявлено. После оперативного вмешательства характер болевых ощущений изменился незначительно: боль присутствовала постоянно, но была менее интенсивной. Состояние расценено как послеоперационная компрессионно-ишемическая нейропатия подвздошно-пахового нерва с постоянным не купируемым болевым синдромом. Эффект от применения ненаркотических анальгетиков и физиопроцедур носил кратковременный характер. Было принято решение о выполнении очередного оперативного вмешательства. Пациент прооперирован в декабре 2017 г. (операция № 4). При этой операции был вскрыт паховый канал, удален полипропиленовый сетчатый имплантат, проведена пластика по Бассини. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан на 6-е сутки после операции.

Выполнено морфологическое исследование блока удаленных тканей. Гистологические препараты изготавливали по общепринятой методике (проводка в спиртах, заливка в парафин, толщина срезов 3 мк), окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону и Ван Гизону.

Микроскопическая картина была представлена широкой зоной хронического продуктивного воспаления с наличием круглоклеточных элементов и полями склероза вокруг материала сетки (рис. 1).



Рис. 1. Зона хронического продуктивного воспаления вокруг инородного тела (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50

На срезах, сделанных непосредственно в площади самой сетки, видны округлые и овальные полости от нитей сетки, окруженные разросшейся соединительной тканью и небольшим количеством круглоклеточных элементов (рис. 2, 3).

В отдаленном послеоперационном периоде происходило прорастание соединительнотканых волокон через поры полипропиленового имплантата, что сопровождалось хронической воспалительной реакцией (рис. 4).

Окраска по Массону подтвердила наличие грубоволокнистой соединительной ткани (рис. 5, 6)

Спустя 3 мес после операции с удалением полипропиленовой сетки пациент начал ощу-

щать боль в зоне операции, в проекции наружного пахового кольца. Для купирования болей

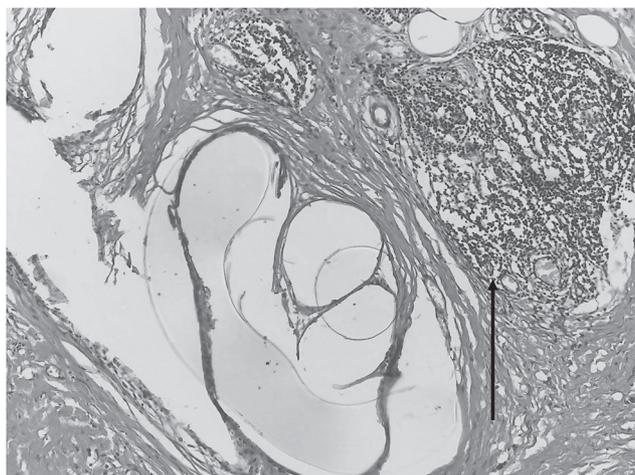


Рис. 4. Воспалительная круглоклеточная инфильтрация между волокон сетки (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

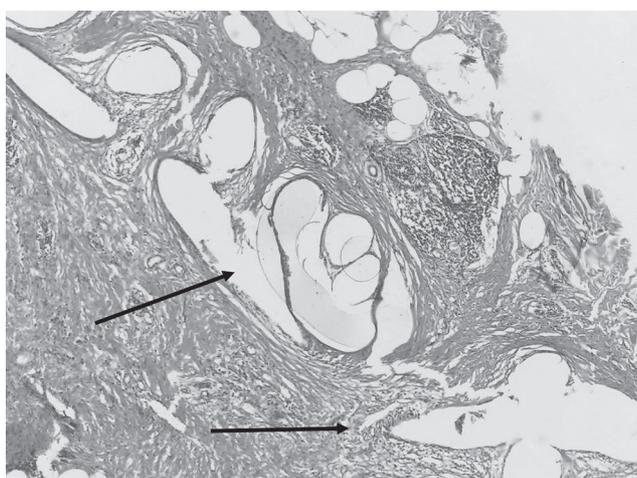


Рис. 2. Округлые и овальные полости (стрелки), оставшиеся от волокон сетки, окруженные мягкими тканями с признаками хронического продуктивного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

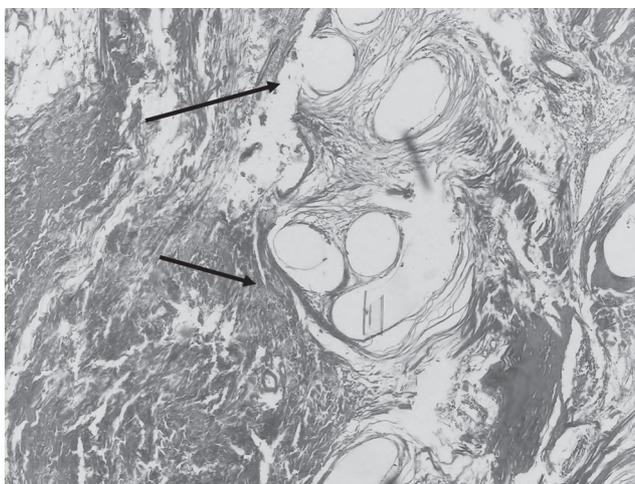


Рис. 5. Вновь образованная соединительная ткань вокруг волокон сетки (стрелки). Окраска по Массону. Ув. 200.

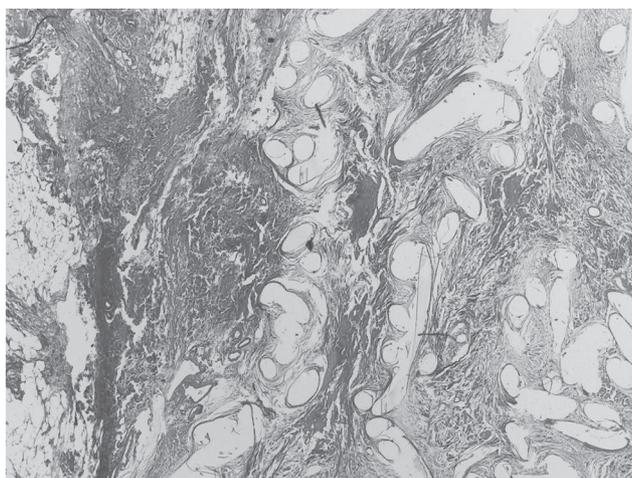


Рис. 3. Округлые и овальные полости от волокон сетки, окруженные вновь образованной соединительной тканью. Окраска по Массону. Ув. 100

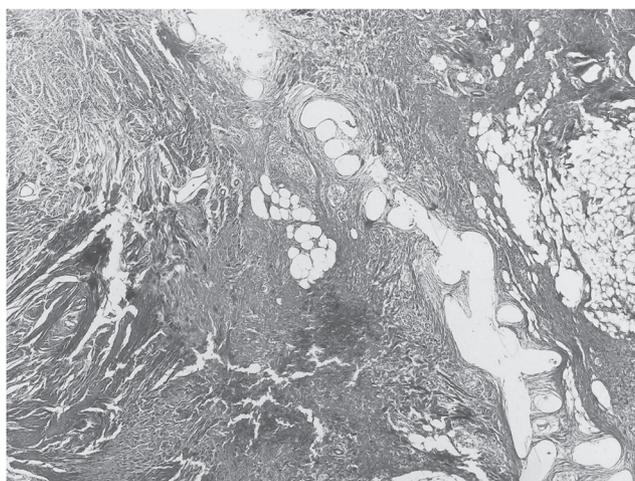


Рис. 6. Вновь образованная грубоволокнистая соединительная ткань. Окраска по Массону. Ув. 100

применял ненаркотические анальгетики. В связи с продолжающимся болевым синдромом прооперирован 20.06.2018 г. (операция № 5): выполнена ревизия зоны предыдущего оперативного вмешательства, мобилизация семенного канатика, адгезиотомия. Наружное кольцо пахового канала не сдавливало семенной канатик, однако было решено надсечь его на глубину 5 мм. Пациент выписан на 5-е сутки после операции. Жалоб на боли в области операции не предъявлял.

Через 3 мес после выписки из стационара пациент вновь стал отмечать появление болей после длительной ходьбы. В покое болей не было. В декабре 2018 г. в связи с периодически беспокоящими болями снова прооперирован (операция № 6). Проведено иссечение рубцовых тканей единым блоком с кожей и подкожной клетчаткой (макропрепарат размером 6×2 см). Наружное паховое кольцо не сдавливает семенной канатик. Выписан на 4-е сутки после операции. При морфологическом исследовании макропрепарата отмечены рубцовые изменения тканей.

Пациент осмотрен в 2020 г., через 2 года после последней операции. Боли не беспокоят. Данных о рецидиве грыжи не выявлено.

В приведенном клиническом случае применение полипропиленовой сетки для укрепления прочности брюшной стенки сопровождалось развитием хронического продуктивного воспаления в виде круглоклеточной интерстициальной инфильтрации по периметру сетки (см. рис. 1) и вращением соединительной ткани в ячейки сетки (см. рис. 4). В последующем отмечалось созревание и разрастание грубоволокнистой соединительной ткани (см. рис. 6), которая хорошо выявляется окраской по Массону. Данная грубоволокнистая ткань приводила к сдавлению периферических нервов, что сопровождалось болевым синдромом.

Соединительная ткань также проникала между волокон сетки, что значительно укрепляло прочность соединения сетки с тканями реципиента (см. рис. 2, 6).

Таким образом, применение искусственного материала в виде полипропиленовой сетки морфологически обосновано для укрепления брюшной стенки в области операционного поля. Сформировавшаяся в отдаленном послеоперационном периоде фиброзно-сетчатая структура является анатомически встроенной и функ-

ционально состоятельной для данной области передней брюшной стенки. С другой стороны, фиброзно-сетчатая структура может провоцировать развитие болевого синдрома в послеоперационном периоде. В ряде случаев сетчатый имплантат может вызвать избыточное продуктивное воспаление в окружающих тканях. Это в свою очередь приводит к развитию болевого синдрома, продолжающегося даже после удаления импланта. Поэтому в практической медицине при выборе способа хирургической коррекции грыжевого дефекта следует учитывать вероятность развития такого варианта течения отдаленного послеоперационного периода.

#### Контактная информация:

Сивец Николай Федорович — д. м. н., профессор кафедры общей хирургии БГМУ.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.

Сл. тел.: +375 29 677-75-54.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Ф. С.

Сбор и обработка материала: Н. Ф. С., Д. И. Г., С. А. Г.

Написание текста: Н. Ф. С., Д. И. Г., С. А. Г.

Редактирование: Н. Ф. С.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глинник А. А. и др. Синдром паховой боли у пациентов после трансабдоминальной герниопластики. *Декабрьские чтения по неотложной хирургии: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф.; Под ред. С. И. Третьяка, В. Я. Хрыщановича, И. М. Ладутько. Минск, 2019; 8: 27—9.*
2. Смотрин С. М., Визгалов С. А. Качество жизни пациентов в отдаленном периоде после различных видов герниопластики. *Хирургия. Восточная Европа. 2016; 4: 478—85.*
3. Liang L., Sun L. Y., Diao Y. K., et al. Impact of Mesh Selection During Ventral Hernia Repair on Postoperative Surgical Site Infection and Hernia Recurrence. *J. Am. Coll. Surg. 2020; 230 (6): 1124.*
4. Жебровский В. В. *Хирургия грыж живота. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2005; 384 с.*
5. Белоконов В. И., Федорина Т. Л., Ковалева З. В. и др. *Патогенез и хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж: монография. Самара: ГП «Перспектива»; 2005. 208 с.*
6. Morrison B. G., Gledhill K., Plymale M. A. et al. Comparative long-term effectiveness between ventral hernia repairs with biosynthetic and synthetic mesh. *Surg Endosc. 2023; 37 (8): 6044—50.*
7. Григорьев С. Г., Братийчук Л. Н., Кривошеков Е. П. и др. *Современные технологии в лечении грыж живота: монография. Самара. ОАО «Издательство Самарский Дом печати»; 2007. 128 с.*
8. Parker W., Franklin B., Jessie E. Mesh Suture Repair for the Acute Management of an End-Stage Ventral Hernia. *Am. Surg. 2020; 86 (1): e26—e27.*

9. Morris M. P., Mellia J. A., Christopher A. N. et al. Ventral hernia repair with synthetic mesh in a contaminated field: a systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2021; 25 (4): 1035—50.

10. Богдан В. Г., Гаин Ю. М. Современные аспекты реконструктивно-восстановительной хирургии послеоперационных грыж живота. Минск: БелМАПО; 2017. 233 с.

11. Егиев В. Н., Чижов Д. В., Филаткина Н. В. Взаимодействие полипропиленовых протезов с тканями передней брюшной стенки. *Герниология*. 2005; 2 (6): 41—9.

## REFERENCES

1. Glinnik A. A. et al. Inguinal pain syndrome in patients after transabdominal hernioplasty. December readings on emergency surgery: materials of Rep. scientific-practical conf.; Ed. by S. I. Tretyak, V. Ya. Khryshchanovich, I. M. Ladutko. Minsk, 2019. 8: 27—9. [(in Russian)]

2. Smotrin S. M., Vizgalov S. A. Quality of life of patients in the long-term period after various types of hernioplasty. *Surgery. Eastern Europe*. 2016; 4: 478—85. [(in Russian)]

3. Liang L., Sun L. Y., Diao Y. K. Et al. Impact of Mesh Selection During Ventral Hernia Repair on Postoperative Surgical Site Infection and Hernia Recurrence. *J. Am. Coll. Surg.* 2020; 230 (6): 1124.

4. Zhebrovsky V. V. *Surgery of abdominal hernias*. M: LLC «Medicinskoje informacionnoje agentstvo». 2005. 384 p.: ill. [(in Russian)]

5. Belokonev V. I., Fedorina T. L., Kovaleva Z. V. et al. *Pathogenesis and surgical treatment of postoperative ventral hernias: monograph*. Samara: State Enterprise «Perspektiva»; 2005. 208 p. [(in Russian)]

6. Morrison B. G., Gledhill K., Plymale M. A. et al. Comparative long-term effectiveness between ventral hernia repairs with biosynthetic and synthetic mesh. *Surg Endosc*. 2023; 37 (8): 6044—50.

7. Grigoriev S. G., Bratiychuk L. N., Krivoshchekov E. P. et al. *Modern technologies in the treatment of abdominal hernias: monograph*. Samara. OJSC «Izdatel'stvo Samarskij Dom pečati»; 2007. 128 s. [(in Russian)]

8. Parker W., Franklin B., Jessie E. *Mesh Suture Repair for the Acute Management of an End-Stage Ventral Hernia*. *Am. Surg.* 2020; 86 (1): e26—e27.

9. Morris M. P., Mellia J. A., Christopher A. N. et al. Ventral hernia repair with synthetic mesh in a contaminated field: a systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2021; 25 (4): 1035—50.

10. Bogdan V. G., Gain Yu. M. *Modern aspects of reconstructive surgery of postoperative abdominal hernias*. Minsk: BelMAPO; 2017. 233 p. [(in Russian)]

11. Egiev V. N., Chizhov D. V., Filatkina N. V. Interaction of polypropylene prostheses with tissues of the anterior abdominal wall. *Geraniologiya*. 2005; 2 (6): 41—9. [(in Russian)]

Поступила 09.10.2023.

Принята к печати 27.10.2023.



### Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

### Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.11.2023. Тираж 899 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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