

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)	С. А. КРАСНЫЙ
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	А. И. КУБАРКО
С. ВЕКШЕР (США)	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
А. В. ВОРОБЕЙ	Т. В. МОХОРТ
Г. Л. ГУРЕВИЧ	А. Г. МРОЧЕК
Д. Е. ДАНИЛОВ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	О. А. ПЕРЕСАДА
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Д. Л. ПИНЕВИЧ
Л. ДУБАСКИ (США)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	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)

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

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



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 5(914)/2023

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

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

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



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

Acting Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

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

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

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

Содержание

От редакции

Обследование на всякий случай 4

Клиническая медицина

Бохан Н. А., Полулях О. Е., Корнелюк И. В., Митюкова Т. А., Губкин С. В. Роль маркеров воспаления и повреждения миокарда в прогнозе исхода инфекции COVID-19 у пациентов с ишемической болезнью сердца 5

Лекции и обзоры

Строцкий А. В. Актуальные вопросы хронического цистита 13

Переверзев В. А., Сотников О. С., Давыдова Л. А. Морфологические теории организации нервной системы 23

Тарендь Д. Т., Любецкий С. А., Римашевский В. Б. Инструментальная диагностика конкрементов в мочеточнике 33

Обмен опытом

Суслова Е. А., Артемова Н. А., Мириленко Л. В., Козловский Д. И. Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки IIA—IIIC1 стадий 40

Сивец Н. Ф., Данович А. Э., Гузов С. А., Климук С. А., Толкач Я. А. Комбинированное хирургическое и консервативное лечения пищевода Барретта 48

Медицинское право

Мороз В. П. Принцип принесения пользы и непричинения вреда как гарантия защиты достоинства пациента, находящегося в состоянии конца жизни 54

Медицина Беларуси в лицах

Абаев Ю. К. Жизнь, отданная людям (к 120-летию со дня рождения И. А. Инсарова) 64

История медицины

Сорока Н. Ф. Франциск Скорина и его болезни 72

Contents

3

Editorial note

Examination just in case 4

Clinical medicine

Bokhan N. A., Poluliakh O. Y., Kornelyuk I. V., Mityukova T. A., Gubkin S. V. The role of markers of inflammation and myocardial damage in predicting the outcome of covid 19 infection in patients with coronary heart disease

Lectures and reviews

Strotski A. V. Topical issues of chronic cystitis

Pereverzev V. A., Sotnikov O. S., Davydova L. A. Morphological theories of the organization of the nervous system

Tarend D. T., Liubetski S. A., Rymasheuski V. B. Modern methods of instrumental diagnosis of ureteral stones

Exchange of experience

Suslova E. A., Artemova N. A., Mirilenko L. V., Kozlovsky D. I. Adaptive combined radiation therapy stage IIA—IIIC1 cervical cancer

Sivets N. F., Danovich A. E., Guzov S. A., Klimuk S. A., Tolkach Ya. A. Combined surgical and conservative treatment of Barrett's esophagus

Medical Law

Moroz V. P. The benefits and no harm principle as the guarantee of the patient dignity protection in the end-of-life situation

History of Medicine

Abayev Yu. K. Life given to people (to the 120th anniversary of the birth of I. A. Insarov)

The School of Young Scientist

Soroka N. F. Francis Skaryna and his illnesses

ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ВСЯКИЙ СЛУЧАЙ

Дорогие коллеги!

Человек никогда не смирится с тем, что он смертен и это всегда будет залогом прогресса медицины также как и легионов О. Бендеров. Сродни благой идее человечества о «свободе, равенстве и братстве» возникает естественная концепция ликвидации всех болезней на корню и диагностики их в зачаточной стадии, в чем и состоит путь к бессмертию или, по крайней мере, к вечному здоровью. Есть много притч и сказаний о людях, которые стремились к бессмертию и в итоге обрели его ценой вечных мук и проклятий. Точно также рассыпался миф о том, что обследование «на всякий случай» дарует здоровье и долгую жизнь.

Проведем мысленный эксперимент. Возьмем практически здорового молодого человека и начнем проводить ему раз в полгода все исследования, которые только изобрело человечество от определения многочисленных параметров в биологических жидкостях до ПЭТ-КТ. Будем скрупулезно изучать слизистую всего ЖКТ, отслеживать 3D-изображение простаты, мозга, печени, делать биопсию всех неувусов. А теперь зададим вопрос — он никогда не умрет? Вопрос риторический. Смерть запрограммирована в геноме человека. Как часто ни обследовать гипотетического пациента все равно он умрет от какого-то одного или нескольких заболеваний. Но у нашего несчастного есть другие более вероятные сценарии жизни. Обнаружив несколько раковых клеток в простате (клинически незначимый РПЖ), ему сделают простатэктомию, которая приведет к импотенции и/или к недержанию мочи; выявив микрокарциному щитовидной железы, произведут тиреоидэктомию; определив некую инфекцию, что неизбежно, будут санировать организм антибиотиками; многократно сделают трепанобиопсию костного мозга на фоне неминуемых сдвигов лейкоцитарной формулы; удалят надпочечник по поводу инциденталомы и часть толстой кишки по поводу полипов... Этот ряд событий, начавшийся с безобидного обследования «на всякий случай» можно продолжить. Напомним, исходно это был здоровый человек, который не предъявлял никаких жалоб. Все эти примеры не выдумка, а реальные жизненные события. Хорошо известны печальные результаты всеобщего обследования на ПСА и массового УЗИ щитовидной железы.

На дворе уже XXI век, однако, вновь и вновь всплывает лозунг о сплошной диспансеризации, хотя польза от этого мероприятия давно оценена примером многих стран. Почему в условиях дефицита кадровых и финансовых ресурсов вызывает одобрение заведомо неэффективная и крайне затратная программа поголовного обследования населения? Ответов как минимум два: во-первых, нет ничего более расточительного, чем бедность; во-вторых, неустребима вера — чем больше обследуешься, тем здоровее будешь.

Диспансеризация, как тотальное обследование населения с целью борьбы с социально опасными заболеваниями была жизненно необходима в молодой Советской республике. Но мы живем сто лет спустя, в эпоху доминирования неинфекционных хронических болезней и полувековой опыт свидетельствует о том, что всеобщее обследование населения без какой-либо дифференцировки неэффективно. Обследование должно быть адресным и целевым для каждой возрастной, половой и профессиональной группы. Пример — диспансеризация студентов, когда 20-летних юношей и девушек снимают с занятий, чтобы «на всякий случай» пообследовать. Им делают общий анализ крови, мочи, флюорографию, выслушивают грудную клетку, пальпируют живот, проверяют рефлексы. Как правило, такая диспансеризация ни у кого ничего не находит, за что ее можно назвать пустой тратой времени и средств. В этом возрасте актуальны травматизм, употребление алкоголя и наркотиков, заболевания, передающиеся половым и шприцевым путем (ВИЧ, гепатиты). Чтобы сберечь здоровье молодых людей вместо постукивания молоточком по коленкам лучше прочитать лекцию и показать учебный фильм о том, почему надо пристегиваться ремнем в автомобиле, как не стать наркомагом и защититься от ЗППП.

Много ли среди тех, кто часто обследуется на высоком профессиональном уровне, долгожителей? Скажем тех, кто прожил больше ста лет? Увы, немного. Так может быть проблема не в количестве исследований, а в их качестве — что именно и у кого тестировать. Это столь же очевидно, как и то, что проблему здоровья населения не решит строительство нашпигованных самым современным оборудованием медицинских центров. Но идея обследования «на всякий случай» продолжает властвовать, и врачи гордо обследуют всех входящих в кабинет на «свою патологию». Можно сказать, что хуже не будет, а лучше может быть. Действительно, если определить уровень глюкозы в крови у человека с избыточным весом хуже не будет. Но если «на всякий случай» направить пациента на МРТ всего организма или сделать УЗИ щитовидной железы и брюшной полости вполне можно найти «болезнь» и предположить целый ряд событий, в соответствии с которыми можно сделать человеку плохо, иногда очень плохо.

С уважением,
профессор

Ю. К. Абаев



^{1,2}Н. А. БОХАН, ¹О. Е. ПОЛУЛЯХ, ²И. В. КОРНЕЛЮК, ¹Т. А. МИТЮКОВА, ¹С. В. ГУБКИН

РОЛЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА В ПРОГНОЗЕ ИСХОДА ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Комплексная оценка лабораторных показателей воспаления и повреждения миокарда у пациентов с коронавирусной инфекцией, протекающей на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), и выявление наиболее информативных прогностических маркеров исхода острого вирусного заболевания (COVID-19).

Материал и методы. Исследованы клинико-лабораторные данные 39 пациентов с ИБС в возрасте от 40 до 75 лет, госпитализированных с диагнозом ковид-пневмонии. Пациенты разделены на группы в зависимости от тяжести течения инфекционного процесса (среднетяжелая и тяжелая) и исхода заболевания (благоприятный и летальный). Группу контроля составили лица с ИБС соответствующего возраста, не болевшие коронавирусной инфекцией (15 человек).

Результаты. У пациентов с ИБС в острый период коронавирусной инфекции наблюдалось повышение маркеров воспаления и тромбообразования в крови (С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), Д-димеров). Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови и такими маркерами повреждения миокарда, как креатинфосфокиназа МВ (МВ-КФК) ($r = 0,6, p < 0,01$), миоглобин ($r = 0,5, p < 0,05$), креатинфосфокиназа ($r = 0,6, p < 0,01$), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) ($r = 0,7, p < 0,01$), а также между содержанием СРБ и концентрацией стимулирующего фактора роста IL1RL1, являющегося показателем риска развития сердечной недостаточности (при среднетяжелом течении — $r = 0,7, p < 0,05$, при тяжелом — $r = 0,6, p < 0,01$).

Установлено, что значения натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 26,70 пг/мл, ЛДГ более 531 ЕД/л и ИЛ-6 более 35,4 пг/мл в острый период коронавирусной инфекции являются показателями высокого риска летального исхода у пациентов с ковид-пневмонией на фоне ИБС. Показатели МВ-КФК более 10 ЕД/л и миоглобина — более 2,7 нг/мл могут рассматриваться в качестве дополнительных показателей тяжести инфекционного процесса.

Заключение. Коронавирусная инфекция на фоне ИБС сопровождается активацией воспалительных реакций в организме и усилением процессов тромбообразования. Повреждение сердечной мышцы связано с тяжестью инфекционного процесса и выраженностью воспаления. Определены клинико-лабораторные маркеры, связанные с высокой летальностью у пациентов с ИБС в острый период коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронавирусная инфекция, сердечная недостаточность, воспаление, маркеры повреждения миокарда.

Objective. Comprehensive assessment of laboratory parameters of inflammation and myocardial damage in patients with coronary heart disease (CHD) and identification of the most informative prognostic markers of the outcome of acute viral disease (COVID 19).

Materials and methods. Clinical and laboratory data of 39 patients with CHD aged from 40 to 75 years, hospitalized with the diagnosis of covid-pneumonia, were investigated. Patients were divided into groups depending on the severity of the infectious process (moderate and severe) and the outcome of the disease (favorable and lethal). The control group consisted of persons with CHD of appropriate age who did not have coronavirus infection (15 persons).

Results. Increased markers of inflammation and thrombosis in blood (C-reactive protein (CRP), ferritin, interleukin 6 (IL6), D-dimer) were observed in patients with CHD during acute period of coronavirus infection. We revealed direct correlation between serum IL6 levels and such markers of myocardial damage as creatine phosphokinase MB (CPK-MB) ($r = 0,6, p < 0,01$), myoglobin ($r = 0,5, p < 0,05$), creatine phosphokinase (CPK) ($r = 0,6, p < 0,01$), lactate dehydrogenase (LDH) ($r = 0,7, p < 0,01$), and between CRP and the concentration of stimulating growth factor IL1RL1, a risk factor for heart failure ($r = 0,7, p < 0,05$ for mild, and $r = 0,6, p < 0,01$ for severe).

The values of natriuretic peptide (NT-proBNP) over 26,70 pg/ml, LDH over 531 U/L and IL6 over 35,4 pg/ml during acute period of coronavirus infection were found to be markers of adverse outcome in patients with COVID pneumoniae and CHD. CPK-MB values over 10 units/l and myoglobin values over 2,7 ng/ml can be considered as additional criteria.

Conclusion. Coronavirus infection against the background of CHD is accompanied by the activation of inflammatory reactions in the body, intensification of thrombosis processes. Damage of the cardiac muscle is associated with the severity of the infectious process and inflammation. Clinical and laboratory markers associated with high mortality in patients with coronary heart disease during the acute period of coronavirus infection were identified.

Key words: coronary heart disease, coronavirus infection, heart failure, inflammation, myocardial damage markers.

HEALTHCARE. 2023; 5: 5—12.

THE ROLE OF MARKERS OF INFLAMMATION AND MYOCARDIAL DAMAGE IN PREDICTING THE OUTCOME OF COVID 19 INFECTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

N. A. Bokhan, O. Y. Poluliakh, I. V. Kornelyuk, T. A. Mityukova, S. V. Gubkin

Коронавирусная инфекция характеризуется тяжелым острым респираторным синдромом. Действие вируса не ограничивается поражением легких. Его мишенями могут стать и другие органы и системы, в том числе сердечно-сосудистая система (ССС) [1]. В литературе рассматриваются случаи повреждения миокарда при COVID-19 [2—5]. Метаанализ, выполненный B. Li и соавт., показал, что из 1527 пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, по крайней мере, 8 % страдали от острого повреждения миокарда [6]. Согласно сведениям Европейского общества кардиологов, пациенты с установленной сердечной недостаточностью (СН) и инфекцией COVID-19 имеют повышенный риск смертности, особенно при тяжелой форме инфекционного процесса [7]. Показано, что наличие кардиоваскулярных заболеваний является предиктором острого повреждения миокарда, аритмии, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), дестабилизации стабильной формы ишемической болезни сердца (ИБС), а также тромботических осложнений при COVID-19 [8—10].

В связи с вышеизложенным существует необходимость определения ранних маркеров неблагоприятного исхода у лиц с коронавирусной инфекцией на фоне ИБС. Остается недостаточно изученным вопрос о связи между тяжестью течения инфекционного процесса при COVID-19 и степенью повреждения миокарда. Данные литературы, посвященные этим вопросам неоднозначны и зачастую противоречивы. Так Q. Chen и соавт. обнаружили, что тяжелое клиническое состояние у заболевших коронавирусной инфекцией ассоциируется с повышенными уровнями мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тропонина и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови [11]. Подобные результаты получены Q. Deng и соавт. [12]. Авторы, наряду с вышеперечисленными показателями, также выявили увеличение концентрации креатинфосфокиназы МВ (МВ-КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), прокальцитонина и Д-димеров в крови. В то же время P. Youdong и соавт. в своих исследованиях не обнаружили статистиче-

ски значимых изменений маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в зависимости от тяжести инфекционного процесса [13].

Целью данной работы является комплексная оценка лабораторных показателей воспаления и повреждения миокарда у пациентов с коронавирусной инфекцией, протекающей на фоне ИБС, и выявление наиболее информативных прогностических маркеров исхода острого вирусного заболевания (COVID-19).

Материал и методы

В исследование включены 39 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет, госпитализированных с подтвержденным диагнозом ковид-пневмонии и ИБС, в период с октября по декабрь 2021 г. Группа пациентов состояла из 20 женщин и 19 мужчин. Группу контроля (15 человек) составили лица с ИБС, не болевшие коронавирусной инфекцией. Группы сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения ИБС, ХСН и АГ. Все пациенты с ИБС получали стандартное лечение.

Заболевшие пациенты COVID-19 разделены на группы в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса (среднетяжелая и тяжелая) и исхода заболевания (благоприятный и летальный).

Показатели оценки тяжести коронавирусной инфекции: температура тела (Ттела), насыщаемость крови кислородом (SpO_2), частота дыхательных движений (ЧДД), степень поражения легких по данным компьютерной томографии, уровень СРБ в сыворотке крови. В группу со среднетяжелым течением (12 человек) включены пациенты с Ттела 38—39 °С, $SpO_2 < 95\%$, ЧДД 22—30 вдохов/мин, объемом поражения легких — 25—50 %, СРБ — 10—30 мг/л. В группу с тяжелым течением (27 человек) — лица с Ттела ≥ 39 °С, $SpO_2 \leq 93\%$, ЧДД ≥ 30 вдохов/мин, объемом поражения легких — более 50 %, СРБ ≥ 30 мг/л. В зависимости от исхода заболевания сформированы две группы. Первую (20 человек) составили пациенты с благоприятным исходом, вторую — с летальным исходом (19 человек).

Забор крови у пациентов осуществляли в острый период заболевания — на 10—12-е сутки. Определение биохимических показателей (сердечная и общая фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК и КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин) проводили на автоматическом анализаторе BS-200 (Mindray, Китай) с использованием коммерческих наборов Диасенс (Республика Беларусь). Маркеры ССН, воспаления и тромбообразования определяли методом иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе Chemwell (США) с применением следующих наборов: натрийуретический пептид (NT-proBNP-ИФА-Бест; Вектор Бест, Российская Федерация), стимулирующий фактор роста IL1RL1 (Interleukin 1 receptor like protein 1; Cloud-clone Corp., Китай), миоглобин (Myoglobin; Cloud-clone Corp., Китай), прокальцитонин (Прокальцитонин-ИФА-Бест; Вектор Бест, Российская Федерация), интерлейкин-6 (Интерлейкин-6-ИФА-Бест; Вектор Бест, Российская Федерация), Д-димер (Д-димер-ИФА-Бест; Вектор Бест, Российская Федерация).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения STATISTICA 7.0. Поскольку распределение носило ненормальный характер, использовали непараметрические методы статистики. ROC-

анализ выполняли с использованием программы MedCalc («MedCalc Software», Бельгия).

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов из исследуемых групп представлена в табл. 1 и 2.

Результаты исследования лабораторных показателей крови у пациентов с коронавирусной инфекцией в острый период заболевания представлены в табл. 3. У лиц с ИБС вне зависимости от степени тяжести инфекционного процесса наблюдалось повышение маркеров воспаления в сыворотке крови (СРБ, ферритин, ИЛ6). При тяжелом течении вирусного заболевания воспаление носило более выраженный характер, что проявлялось достоверно более высокими уровнями этих показателей. Выявлено увеличение концентрации Д-димеров в плазме крови пациентов обеих групп, что свидетельствует об активации тромбообразования [14]. Причем их содержание в крови у лиц с тяжелым течением достоверно выше, чем у среднетяжелых, что может быть связано с более высоким уровнем воспаления в организме. В обеих группах отмечено повышение прокальцитонина, указывающего на развитие вторичной бактериальной инфекции у пациентов с ИБС на фоне COVID-19 [15]. Однако статистически значимых различий в его содержании

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса

Клинико-диагностический показатель	Контроль	Среднетяжелая степень	Тяжелая степень
Мужчины, %	46,67	15,38	33,33
Женщины, %	53,33	84,62	66,67
Средний возраст, лет	60 [53; 68]	58 [55; 68]	60 [50; 70]
ХСН ФК I, %	26,67	10,26	23,08
ХСН ФК II, %	20,00	10,26	33,33
Нарушения ритма, %	33,33	12,82	51,28

Примечание: Здесь и в табл. 2 ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс.

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от исхода заболевания

Клинико-диагностический показатель	Контроль	Благоприятный исход	Летальный исход
Мужчины, %	46,67	40,00	57,89
Женщины, %	53,33	60,00	42,11
Средний возраст, лет	60 [53; 68]	65 [57; 70]	66 [58; 72]
ХСН ФК I, %	26,67	35,00	47,37
ХСН ФК II, %	20,00	30,00	52,63
Нарушения ритма, %	33,33	65,00	89,47

**Лабораторные показатели у пациентов с ИБС
в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции**

Показатель	Референсные значения	Контроль	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
ИЛ-6, пг/мл	0—10	1,40 [0,90; 1,80]	7,55 [5,50; 15,75]*	72,4 [35,10; 306,60]****
Ферритин, мкг/л	муж. 20—250 жен. 10—120	67,37 [26,57; 139,94]	228,02 [168,81; 266,52]*	764,39 [488,76; 1007,46]****
СРБ, мг/л	0—6	1,84 [1,12; 2,54]	9,60 [2,07; 31,13]*	67,71 [31,41; 143,88]****
Прокальцитонин, нг/мл	□0,5	0,00 [0,00; 0,10]	0,15 [0,10; 0,20]*	0,20 [0,10; 0,70]*
Д-димер, нг/мл	0—250	53,60 [30,20; 110,80]	120,85 [84,70; 894,50]*	477,50 [276,10; 1084,60]****
NT- proBNP, пг/мл	0—125	31,30 [7,90; 59,70]	7,10 [0,00; 11,80]*	47,20 [29,90; 410,60]**
КФК, ЕД/л	муж. 52—200 жен. 35—165	125,00 [78,00; 190,00]	87,50 [55,00; 138,50]	116,50 [57,00; 190,00]
МВ-КФК, ЕД/л	0—25	11,00 [8,00; 12,00]	8,00 [6,00; 10,00]	9,50 [7,00; 14,50]
ЛДГ, ЕД/л	230—460	319,00 [286,00; 406,00]	219,00 [115,50; 319,00]*	541,00 [338,00; 939,50]****
Миоглобин, нг/мл	0,8—2,3	1,40 [0,90; 2,00]	1,50 [1,20; 2,20]	2,15 [1,35; 6,40]*
IL1RL1, нг/мл	до 12,00	9,00 [8,40; 9,80]	13,80 [11,60; 19,90]*	15,00 [12,30; 17,10]*

*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в группе контроля ($p < 0,05$); ** достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в группе лиц со среднетяжелым течением инфекции COVID-19 ($p < 0,05$).

в двух группах не выявлено. Исследование маркеров сердечной недостаточности и повреждения миокарда (NT- proBNP, КФК, МВ-КФК, ЛДГ, миоглобин) показало, что при среднетяжелом течении инфекционного процесса они находились в пределах нормальных значений, в то время как для тяжелого течения характерно повышение ЛДГ и миоглобина по сравнению с группой контроля, что может указывать на повреждение сердечной мышцы [16]. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции уровни NT-proBNP и ЛДГ достоверно выше, чем у лиц со среднетяжелым течением. Повышение стимулирующего фактора роста IL1RL1, являющегося показателем риска развития сердечной недостаточности, выявлено в обеих группах пациентов с COVID-19.

При проведении корреляционного анализа установлена связь между показателями воспаления в организме и маркерами повреждения миокарда. Так, в группе с тяжелым течением инфекционного процесса обнаружена прямая корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови и значениями таких показателей, как миоглобин ($r = 0,5$, $p < 0,05$),

КФК ($r = 0,6$, $p < 0,01$), ЛДГ ($r = 0,7$, $p < 0,01$), МВ-КФК ($r = 0,6$, $p < 0,01$). Также отмечена взаимосвязь между уровнем СРБ в сыворотке крови и концентрацией IL1RL1 (при среднетяжелом течении — $r = 0,7$, $p < 0,05$, при тяжелом — $r = 0,6$, $p < 0,01$).

У всех пациентов в острый период коронавирусной инфекции отмечалось достоверное увеличение провоспалительных показателей: ИЛ-6, СРБ, ферритина. Отмечено повышение уровня прокальцитонина. У лиц с летальным исходом значения этих показателей были достоверно выше по сравнению с группой выживших. Как видно из табл. 4, воспаление способствовало активации процессов тромбообразования, что проявлялось повышением уровней Д-димеров в плазме крови у пациентов обеих групп. При этом их содержание в крови у лиц, впоследствии скончавшихся, было достоверно выше, чем у выживших. Повышение маркеров сердечной недостаточности и повреждения миокарда (NT-proBNP, миоглобин, ЛДГ) по сравнению с контролем выявлено только в группе пациентов с летальным исходом COVID-19. В группе лиц с благоприятным исходом

Таблица 4

Лабораторные показатели у пациентов с ИБС в острый период коронавирусной инфекции в зависимости от исхода инфекционного процесса

Показатель	Референсные значения	Контроль	Острый период	
			благоприятный исход	летальный исход
ИЛ-6, пг/мл	0—10	1,40 [0,90; 1,80]	15,00 [6,45; 31,05]*	303,50 [72,40; 307,80]***
Ферритин, мкг/л	муж. 20—250 жен. 10—120	67,37 [26,57; 139,94]	295,25 [206,39; 539,56]*	814,62 [561,94; 1051,71]***
СРБ, мг/л	0—6	1,84 [1,12; 2,54]	27,74 [5,97; 47,07]*	67,71 [23,40; 220,00]***
Прокальцитонин, нг/мл	<0,5	0,00 [0,00; 0,10]	0,10 [0,10; 0,20]*	0,50 [0,10; 1,20]***
Д-димер, нг/мл	0—250	53,60 [30,20; 110,80]	234,65 [108,95; 766,45]*	717,70 [326,00; 2619,80]***
NT- proBNP, пг/мл	0—125	31,30 [7,90; 59,70]	7,10 [1,60; 14,95]*	288,10 [47,20; 723,50]***
КФК, ЕД/л	муж. 52—200 жен. 35—165	125,00 [78,00; 190,00]	67,00 [49,50; 115,50]*	145,00 [96,00; 322,50]**
МВ-КФК, ЕД/л	0—25	11,00 [8,00; 12,00]	7,00 [5,00; 9,50]*	12,00 [8,50; 18,50]**
ЛДГ, Ед/л	230—460	319,00 [286,00; 406,00]	240,50 [124,50; 342,50]	765,00 [510,00; 1185,50]***
Миоглобин, нг/мл	0,8—2,3	1,40 [0,90; 2,00]	1,40 [1,20; 2,05]	4,75 [2,05; 7,95]***
IL1RL1, нг/мл	до 12,00	9,00 [8,40; 9,80]	14,30 [12,80; 18,60]*	14,50 [11,70; 17,10]*

*Достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в группе контроля ($p < 0,05$); ** достоверность различий показателей по сравнению с таковыми в группе выживших ($p < 0,05$).

заболевания эти маркеры не выходили за пределы нормальных значений.

Далее проведен ROC-анализ для выявления прогностической значимости показателей, которые достоверно различались в группах выживших и умерших пациентов. При проведении ROC-анализа использованы следующие параметры: AUC ROC (area under ROC curve) — площадь под кривой (характеризует диагностическую и прогностическую ценность показателя: 0,9—1 — отличная; 0,8—0,9 — очень хорошая; 0,7—0,8 — хорошая; 0,6—0,7 — средняя; 0,6 и менее — неудовлетворительная); доверительный интервал (ДИ); чувствительность и специфичность теста при соответствующих точках отсечения (*cut-off*) [17].

Как видно из табл. 5, наибольшую площадь под ROC-кривой имеют следующие показатели: ИЛ 6, NT-proBNP и ЛДГ. Если площадь под кривой AUC ROC превышает 0,9, то значение показателя можно рассматривать в качестве критерия при прогнозировании исхода заболевания [18]. В нашем исследовании критериями летального исхода для пациентов с ИБС и ко-

ронавирусной инфекцией могут служить выше-названные показатели (ИЛ-6, NT-proBNP и ЛДГ). При этом показатели с AUC от 0,8 до 0,9 (МВ-КФК более 10 ЕД/л и миоглобина — более 2,7 нг/мл) могут рассматриваться в качестве дополнительной информации для оценки тяжести заболевания [18].

Установлено, что показателями высокого риска летального исхода инфекции COVID 19 у пациентов с ИБС являются значения NT-proBNP более 26,70 пг/мл, ЛДГ более 531 ЕД/л и ИЛ-6 более 35,4 пг/мл.

Механизмы воздействия SARS-CoV-2 на ССС могут включать прямое повреждающее действие вируса на миокард и эндотелий сосудов посредством связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE-2), выбросом провоспалительных цитокинов, гипоксией, почечной недостаточностью, стрессом и др. [19]. По данным Zh. Ху и соавт., исследовавших материалы аутопсий больных с COVID-19, в большинстве проб тканей сердца не было обнаружено явных гистологических изменений, указывающих на развитие вирусного

Результаты ROC-анализа для выявления возможных предикторов летального исхода инфекции COVID-19 у пациентов с ИБС

Маркер	Cut-off	AUC ROC (95 % ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИЛ 6, пг/мл	35,4	0,95 (0,83—0,99)	88	90
NT-proBNP, пг/мл	26,70	0,95 (0,83—0,99)	100	80
ЛДГ, ЕД/л	531	0,93 (0,79—0,99)	75	100
Миоглобин, нг/мл	2,7	0,85 (0,69—0,95)	63	95
МВ-КФК, ЕД/л	10	0,80 (0,64—0,92)	63	85
КФК, ЕД/л	122	0,77 (0,60—0,89)	75	80

миокардита [20]. Результаты работ Q. Deng и соавт. также свидетельствуют о том, что возникновение сердечной недостаточности чаще связано с состоянием гипоксии и цитокиновым штормом, нежели с прямым поражением миокарда вирусом [21]. Согласно нашим данным повреждение сердечной мышцы обусловлено выраженным воспалительным процессом, что также подтверждает гипотезу о ключевой роли цитокинового шторма в патогенезе острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19. Свидетельством этого оказалось наличие прямой корреляционной зависимости между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови и значениями таких показателей, как миоглобин, КФК, ЛДГ и МВ-КФК, а также содержанием СРБ и концентрацией IL1RL1.

Особое внимание привлекают данные о снижении концентрации NT-proBNP, КФК, МВ-КФК в крови пациентов с ИБС, выживших после перенесенной ими инфекции COVID-19. Вышеперечисленные показатели в острый период заболевания у пациентов с благоприятным исходом достоверно ниже, чем в группе контроля. Аналогичные данные о снижении NT-proBNP у выживших пациентов получены L. Gao и соавт. при изучении динамики этого показателя при тяжелой коронавирусной инфекции [25]. По мнению авторов, роль NT-proBNP не ограничивается только диагностикой желудочковой дисфункции, но также может отражать общее состояние пациента при инфекции COVID-19. Известно, что концентрация NT-proBNP в крови связана с общим уровнем воспаления в организме и функцией почек [26]. По-видимому, требуются дальнейшие исследования прогностической значимости данного показателя при коронавирусной инфекции на фоне ИБС.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция, протекающая на фоне ИБС, сопровождается активацией воспалительных реакций

в организме и усилением процессов тромбообразования. При тяжелой форме инфекционного процесса, ассоциирующейся с выраженным воспалением, происходит нарастание в крови показателей повреждения миокарда и развития сердечной недостаточности — NT-proBNP, ЛДГ, миоглобин, стимулирующий фактор роста IL1RL1.

Значения NT-proBNP более 26,70 пг/мл, ЛДГ более 531 ЕД/л и ИЛ-6 более 35,4 пг/мл у лиц с ИБС в острый период коронавирусной инфекции являются показателями высокого риска летального исхода. Показатели МВ-КФК более 10 ЕД/л и миоглобина более 2,7 нг/мл могут рассматриваться в качестве дополнительных критериев, указывающих на тяжелое течение заболевания и возможную высокую вероятность летального исхода.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект M21КОВИД-21).

Контактная информация:

Полулях Ольга Евгеньевна — науч. сотрудник.
Институт физиологии НАН Беларуси.
Ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 272 28 79.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. В. Г.
Сбор и обработка информации: Н. А. Б.
Статистическая обработка данных: О. Е. П.
Написание текста: О. Е. П., Н. А. Б.
Редактирование: И. В. К., Т. А. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов Ю. А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия. *Кардиологический вестник*. 2022; 17 (1): 21—8.
2. Rusu I., Turlacu M., Micheu M. M. Acute myocardial injury in patients with COVID-19: Possible mechanisms and clinical implications. *World J. Clin. Cases* 2022; 10 (3): 762—76.
3. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (3): 247—50.
4. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular

system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.

5. Chen C., Zhou Y., Wang D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>.

6. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology.* 2020; 109: 531—38.

7. Doolub G., Wong C., Hewitson L. et al. Impact of COVID-19 on inpatient referral of acute heart failure: a single-centre experience from the south-west of the UK. *ESC Heart Fail.* 2021. Available at: [doi:10.1002/ehf2.13158](https://doi.org/10.1002/ehf2.13158).

8. Бубнова М. Г., Аронов Д. М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 688—99. Available at: [doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699).

9. Кравцова А. В., Гуляева А. А., Голованова Е. Д., Аїрапетов К. В. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Кардиология.* 2021; 20 (4): 59—65.

10. Motloch L. J., Jirak P., Gareeva D. et al. Cardiovascular biomarkers for prediction of in-hospital and 1-year post-discharge mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Front. Med.* 2022; 9. Available at: [9:906665](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.906665). [doi: 10.3389/fmed.2022.906665](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.906665).

11. Chen Q., Xu L., Dai Y. et al. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19. *Clin. Cardiol.* 2020; 43: 796—802.

12. Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan. *China International Journal of Cardiology.* 2020; 311: 116—21.

13. Youdong P., Meng K., Guan H. Q. et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020; 48 (6): E004. Available at: [doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105).

14. Gaffney P. J. D-dimer. History of the discovery, characterisation and utility of this and other fibrin fragments. *Fibrinolysis.* 1993; 7 (2): 2—8.

15. Chan Y. L., Tseng C. P., Tsay P. K. et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *BMC Medicine.* 2004; 8: R12.

16. Куриляк М. М., Ожгибесова М. А., Ганеева Е. Р. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии. *Научное обозрение. Педагогические науки.* 2019; 5(3): 85—9.

17. Ковалев А. А., Кузнецов Б. К., Ядченко А. А., Игнатенко В. А. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020; 4: 105—13.

18. Гельфанд Б. Р., Руднов В. А. Объективная оценка тяжести состояния и прогноза у больных в критических состояниях. *Интенсивная терапия. Национальное руководство: в 2-х т. / Под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009; 1: 82—7.*

19. Basu-Ray I., Almaddah N. K., Adeboye A. et al. Cardiac manifestations of coronavirus (COVID-19). *StatPearls Publishing; 2022.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556152/>.

20. Xu Zh., Lei Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 420—22.

21. Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International journal of cardiology.* 2020; 311: 116—21.

22. Kaufmann C. C., Ahmed A., Burger A. L., et al. Biomarkers associated with cardiovascular disease in COVID-19. *Cells.* 2022; 11: 922. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells11060922>.

23. Сережина Е. К., Обрезан А. Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 3 (10(1)): 23—6.

24. Galasko G. I., Lahiri A., Barnes S. C. et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2005; 26 (21): 2269—76.

25. Gao L., Jiang D., Wen Xs. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21 (83). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w>.

26. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(4S): 4140. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>.

REFERENCES

1. Romanov Ju. A. SARS-CoV-2, COVID-19 and cardiovascular complications: a vascular endothelial perspective. *Kardiologicheskij vestnik.* 2022; 17(1): 21—8. [(in Russian)]

2. Rusu I., Turlacu M., Micheu M. M. Acute myocardial injury in patients with COVID-19: Possible mechanisms and clinical implications. *World J. Clin. Cases* 2022; 10(3): 762—76.

3. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (3): 247—50.

4. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.

5. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>.

6. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID 19 in China. *Clinical Research in Cardiology.* 2020; 109: 531—8.

7. Doolub G., Wong C., Hewitson L. et al. Impact of COVID-19 on inpatient referral of acute heart failure: a single-centre experience from the south-west of the UK. *ESC Heart Fail.* 2021. Available at: [doi:10.1002/ehf2.13158](https://doi.org/10.1002/ehf2.13158).

8. Bubnova M. G., Aronov D. M. COVID-19 and cardiovascular disease: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologija.* 2020; 30 (5): 688—99. Available at: [doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699). [(in Russian)]

9. Kravciva A. V., Guljaeva A. A., Golovanova E. D., Ajrapetov K. V. Cardiovascular damage in COVID-19. *Kardiologija.* 2021; 20 (4): 59—65. [(in Russian)]

10. Motloch L. J., Jirak P., Gareeva D. et al. Cardiovascular biomarkers for prediction of in-hospital and 1-year post-discharge mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Front. Med.* 2022; 9. Available at: [9:906665](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.906665). [doi: 10.3389/fmed.2022.906665](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.906665).

11. Chen Q., Xu L., Dai Y. et al. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19. *Clin. Cardiol.* 2020; 43: 796—802.
12. Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan. *China International Journal of Cardiology.* 2020; 311: 116—21.
13. Youdong P., Meng K., Guan H. Q. et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020; 48(6): E004. Available at: doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
14. Gaffney P. J. D-dimer. History of the discovery, characterisation and utility of this and other fibrin fragments. *Fibrinolysis.* 1993; 7 (2): 2—8.
15. Chan Y. L., Tseng C. P., Tsay P. K. et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *BMC Medicine.* 2004; 8: R12.
16. Kuriljak M. M., Ozhgibesova M. A., Ganeeva E. R. Laboratory markers of myocardial damage in modern cardiology. *Scientific Review. Pedagogicheskie nauki.* 2019; 5 (3): 85—9. [(in Russian)]
17. Kovalev A. A., Kuznecov B. K., Jadchenko A. A., Ignatenko V. A. Evaluating the quality of a binary classifier in scientific research. *Problemy zdorov'ja i jekologii.* 2020; 4: 105—13. [(in Russian)]
18. Gel'fand B. R., Rudnov V. A. Objective assessment of condition severity and prognosis in patients in critical conditions. *Intensive Care. National Manual: in 2 vols / ed. by B. R. Gelfand, A. I. Saltanov. M.: GEOTAR-Media; 2009; 1: 82—7. [(in Russian)]*
19. Basu-Ray I., Almaddah N. K., Adeboye A. et al. Cardiac manifestations of coronavirus (COVID-19) 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556152/>.
20. Xu Zh., Lei Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 420—22.
21. Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International journal of cardiology.* 2020; 311: 116—21.
22. Kaufmann C. C., Ahmed A., Burger A. L. et al. Biomarkers associated with cardiovascular disease in COVID-19. *Cells.* 2022; 11: 922. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells11060922>.
23. Serezhina E. K., Obrezan A. G. Biomarkers of myocardial damage and remodeling in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *RMZh. Medicinskoe obozrenie.* 2019; 3 (10(I)): 23—6. [(in Russian)]
24. Galasko G. I., Lahiri A., Barnes S. C. et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2005; 26 (21): 2269—76.
25. Gao L., Jiang D., Wen Xs. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21 (83). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w>.
26. Chaulin A. M., Dupljakov D. V. Elevation of natriuretic peptides not associated with heart failure. *Rossijskij kardiologičeskij žurnal.* 2020; 25 (4S): 4140. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>. [(in Russian)]

Поступила 15.01.2023.

Принята к печати 16.02.2023.



А. В. СТРОЦКИЙ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Хронический рецидивный цистит часто встречается в урологической практике как проявление инфекции мочевых путей, поскольку 25—40 % острого цистита в течение 6 мес имеют рецидивы. Приводятся результаты исследований, свидетельствующие о том, что в самом патогенезе острого цистита заложены механизмы, способствующие развитию рецидивов. Обсуждаются механизмы ускользания кишечной палочки от воздействия антибактериальных препаратов и механизмов иммунологической защиты. Обращается внимание на заболевания, которые протекают под маской цистита — лейкоплакия мочевого пузыря, уреа- и микоплазмоз, уретральный синдром, которые иногда расцениваются как рецидивирующие циститы и получают длительные безуспешные курсы антибактериальной терапии, способствуя увеличению резистентных штаммов микроорганизмов, появлению нежелательных осложнений антибиотикотерапии в виде дисвагинозов, дисбактериозов кишечника и аллергических реакций.

Ключевые слова: рецидивный цистит, уротелий, кишечная палочка, лейкоплакия мочевого пузыря, уретральный синдром.

*Chronic recurrent cystitis often occurs in urological practice as a manifestation of urinary tract infection, since 25—40 % of acute cystitis recurs within six months. The article presents the results of studies indicating that the very pathogenesis of acute cystitis contains mechanisms that contribute to the development of relapses. The mechanisms of escape of *Escherichia coli* from the effects of antibacterial drugs and the mechanisms of immunological defense are discussed. Attention is drawn to diseases that occur under the guise of cystitis — leukoplakia of the bladder, urea and mycoplasmosis, urethral syndrome, which are sometimes regarded as recurrent cystitis and receive long unsuccessful courses of antibacterial therapy, contributing to an increase in resistant strains of microorganisms, the appearance of undesirable complications. antibiotic therapy in the form of dysvaginosis, intestinal dysbacteriosis and allergic reactions.*

Key words: recurrent cystitis, urothelium, *E. coli*, bladder leukoplakia, urethral syndrome.

HEALTHCARE. 2023; 5: 13—22.

TOPICAL ISSUES OF CHRONIC CYSTITIS

A. V. Strotski

Инфекции мочевых путей (ИМП) занимают ведущее место в структуре урологических заболеваний. При этом значение имеют как первичные ИМП, так и рецидивные (РИМП), число которых, не смотря на использование самых современных антибактериальных препаратов и схем противорецидивного лечения, не уменьшается.

Сегодняшние представления о строении уротелия и роли отдельных его элементов в развитии острого и хронического воспаления позволяют по-другому рассматривать механизм развития цистита, а также его рецидивирования. Основное место отводится не инвазии кишечной палочки как основного возбудителя в слизистый слой, а адгезии микроорганизмов к клеткам уротелия. Поэтому большое значение для развития воспалительной реакции и рецидивирования придается уменьшению адгезивной способности микроорганизмов. Самым

простым фактором такого уменьшения является обеспечение постоянного выделения мочи по мочевым путям и своевременное опорожнение мочевого пузыря.

У здоровых женщин причиной рецидивирующего цистита обычно является повторное заражение новыми патогенами или другими патогенами вне мочевыводящих путей и в этом случае воспаление может быть классифицировано как неосложненный цистит [1]. Неосложненный цистит обычно возникает с разной периодичностью, но промежутки между его проявлениями достаточно длинные. Хроническая персистирующая инфекция вызывается одним и тем же организмом в очень короткие промежутки времени (1—2 нед).

Наиболее частым возбудителем неосложненного и осложненного цистита является уропатогенный штамм *E. coli* (UPEC), затем *Staphylococcus saprophyticus*, энтерококки,

коагулазонегативные стафилококки и другие виды *Enterobacteriaceae* [2]. Штаммы UPEC происходят из толстой кишки хозяина. Однако в отличие от кишечных штаммов *E. coli*, штаммы UPEC обладают рядом факторов вирулентности, которые позволяют им проникать в уротелий и не поддаваться воздействию защитных механизмов хозяина [3]. Они могут прилипнуть к клеткам промежности и влагалища и колонизировать их, а затем мигрировать в мочевыводящие пути, где вызывают воспалительную реакцию в уротелии. Проспективные исследования показали, что тот же штамм кишечной палочки может вызвать рецидив через 1—3 года, даже при отрицательных посевах мочи в промежутке между начальной инфекцией и рецидивом. Это открытие поддерживает идею о вагинальном или ректальном резервуаре для возбудителей с рецидивом, происходящим, когда уропатоген из кишечной флоры колонизирует периуретральную область и поднимается в мочевой пузырь.

Повышенная восприимчивость эпителия мочеполовых органов к *E. coli* может быть связана с рецидивирующим циститом. Почти все штаммы UPEC экспрессируют фимбрии типа 1, а его адгезин, FimH, позволяет им прикрепляться к рецепторам на поверхности уротелия (уроплакина — UPIa) и проникать в уротелий мочевого пузыря, образуя внутриклеточные убежища, благодаря которым UPEC избегают выведения с мочой и защищены от воздействия факторов врожденного иммунитета хозяина. Доказано, что блокирование связывания между UPIa зонтичных клеток и фимбрий типа H (FimH) бактерий с помощью маннозидов приводит к нарушению прилипания UPEC к зонтичным клеткам и подавлению воспаления у мышей [4].

Но проникшие UPEC в зонтичные клетки не только оказываются защищенными от врожденного иммунитета хозяина, но и могут размножаться там с образованием внутриклеточных бактериальных сообществ, часть которых может переходить в фазу покоя и оставаться внутри неопределенно долго. Внутриклеточный покой этих бактерий обеспечивает их устойчивость к антибиотикам и защищает их от нейтрофилов хозяина и других систем наблюдения хозяина, что в последующем позволяет им быть источником рецидивирования заболевания [5, 6].

Внутриклеточные сигналы, такие как реорганизация актиновых филаментов, могут запускать возобновляющий рост UPEC, вызывая развитие и распространение внутриклеточных бактериальных сообществ, что приводит к рецидиву клинических симптомов [7]. Недавно высказано предположение, что возрождение этих покоящихся форм UPEC совпадает с рецидивированием цистита или бактериальной персистенцией [8]. Более поздняя гипотеза, вытекающая из экспериментов на животных, заключается в том, что бактерии вторгаются и сохраняются в эпителии мочевого пузыря и вызывают рецидивы, повторно появляясь в мочевом пузыре. Внутриклеточные ниши инфекционных организмов в эпителии мочевого пузыря показаны на моделях ИМП у мышей, но важность этого явления для человека неясна. Эта концепция поднимает вопрос о том, являются ли характеристики самого бактериального штамма определяющими склонность к рецидивированию [9]. Поэтому женщины с рецидивирующим циститом подлежат тщательному анализу истории болезни, прежде всего на предмет поиска факторов риска повторного заражения, включая использование спермицидов, обследования, лечение болезней, передающихся половым путем, гипоэстрогемии, влияния половой жизни на частоту рецидивов цистита, эффекта профилактического лечения. Необходимо обратить внимание на состояние иммунной системы — перенесенные вирусные инфекции, другие хронические заболевания, прием иммунодепрессантов и т. п. При этом основным объективным фактором для принятия решения о лечении и профилактике рецидивов заболевания является тщательное бактериологическое обследование каждого случая рецидива, исследование динамики рецидивирования по времени и бактериологических результатов.

Пациентки обычно излечиваются от рецидивирующих инфекций путем выявления и хирургического удаления или коррекции очага инфекции или исправления функциональных или структурных аномалий и восстановления функции мочевыводящих путей с помощью медикаментозного, фармакологического или хирургического лечения [2].

При обследовании пациенток с РИМП до назначения лечения рекомендуется оценка рецидива заболевания у женщин с учетом операций

на мочевыводящих путях в анамнезе, известными анатомическими аномалиями, иммунодефицитом, конкрементами, микробами, расщепляющими мочевины, или полирезистентными микроорганизмами, документально подтвержденными нарушениями кровотока, пневматурией, фекалурией или персистирующей макрогематурией или бессимптомной пиурией, гематурией после лечения острого цистита.

Важным фактором в диагностике РИМП является установление наличия бактериурии, вида высеянной микрофлоры и чувствительности к антибиотикам. Обращает на себя внимание сообщение Т. М. Hooton и соавт., которые показали, что энтерококки и стрептококки группы В лишь изредка вызывают острый неосложненный цистит, а высеваются часто из средней порции мочи [10]. Сравнивая результаты посевов средней порции мочи и полученной при катетеризации мочевого пузыря у тех же пациентов, они обратили внимание, что энтерококки и стрептококки группы В часто выделялись из средней порции мочи, но редко из парных образцов катетерной мочи. Положительные прогностические значения для энтерококков и стрептококков группы В в культурах средней порции мочи были очень низкими даже при большом числе колоний, в отличие от высоких положительных прогностических значений для *E. coli* [10]. Исходя из патогенеза воспаления в мочевом пузыре уропатогенные бактерии размножаются при остром цистите в цитоплазме эпителиальных клеток мочевого пузыря. Это имеет большое значение для понимания того, что рецидив инфекции не всегда свидетельствует о повторном заражении, а является следствием продолжения ранее уже леченного, но не излеченного процесса, и подтверждается результатами экспериментов на животных, которые показали, что пероральная антибактериальная терапия острого цистита не полностью уничтожает кишечную палочку в ткани мочевого пузыря, что, возможно, также способствует развитию рецидивирующего цистита того же штамма [11].

Из вышесказанного следует, что невозможно с помощью антибиотиков получить полное уничтожение всех микроорганизмов, вызвавших воспаление. Вероятно это является одним из факторов того, что около 25 % женщин с первым эпизодом бактериального цистита продолжают страдать рецидивами в течение 6 мес

после проведенного антибактериального лечения, у некоторых из них в течение года после первого эпизода развивается 6 или более инфекций [12]. Таким образом, проводимая терапия является субоптимальной, поскольку часть микроорганизмов, вызвавших воспаление, не элиминируется лекарственными средствами и может способствовать рецидивированию заболевания, а распространенность уропатогенов с множественной лекарственной устойчивостью при проведении антибиотикотерапии увеличивается, что затрудняет успешное использование антибактериальной терапии для лечения рецидивов [13]. Понимание субоптимальности антибактериальной терапии цистита свидетельствует о необходимости продолжения лечения острого цистита после курса антибиотикотерапии средствами, усиливающими активность как клеточного, так и гуморального иммунитета, а не повторным назначением антибиотиков.

Немаловажным фактором увеличения количества пациентов и безуспешности лечения хронических рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей является гипердиагностика хронического рецидивного цистита.

Согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций урологов, диагноз рецидивного цистита устанавливается на основании сугубо клинических проявлений цистита не менее 2 раз в течение 6 мес или 3 раз в течение года, подтвержденных результатами положительных бактериологических посевов мочи. В реальной жизни поводом для установления диагноза хронического цистита нередко служит пиурия или бактериурия после лечения острого цистита даже без клинических проявлений заболевания — бессимптомная бактериурия, которая не подлежит антибактериальной терапии [14]. Немаловажным фактором для гипердиагностики является настойчивость пациентки, которая уверена в рецидивировании воспаления мочевого пузыря без достаточного на то основания и упорно навязывает свое мнение доктору, считая, что если будет назначено лечение, то частота рецидивов уменьшится, а антибактериальное лечение «лишним не бывает». При этом врачи не всегда проводят детализацию болевого синдрома и принимают боли в области уретры в преддверии влагалища в конце мочеиспускания за боли в надлобковой области, связанные с заполнением

и опорожнением воспаленного мочевого пузыря как проявление его воспаления.

Такая ситуация в большинстве случаев расценивается врачом поверхностно, неверно, как продолжение воспалительного процесса, при этом игнорируется отсутствие доказанной инфекции в моче. Назначаемая антибактериальная терапия не имеет никаких оснований и не сопровождается ни клиническим, ни лабораторным эффектом, а неоправданное использование антибиотиков приводит к формированию антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов у пациента, нередко сопровождается появлением нежелательных явлений антибиотикотерапии. Пациенты затрачивают значительные денежные средства на приобретение ненужных лекарств, подвергают свой организм и микробиоту агрессивному воздействию антибиотиков без каких-либо шансов на выздоровление.

По данным центров по контролю и профилактике заболеваний, 20—50 % всех антибиотиков, назначаемых в больницах неотложной помощи США, либо не нужны, либо не учитывают резистентность микрофлоры [15].

Свой вклад в ненужное антибактериальное лечение вносят также доктора, назначающие антибиотики пациентам со стерильной пиурией после лечения острого цистита, под которой понимают увеличение содержания лейкоцитов в моче без одновременного обнаружения микроорганизмов в клинически значимых титрах [16]. Поскольку понятие клинически значимой пиурии не определено (считать 5—8 лейкоцитов в поле зрения микроскопа в общем анализе мочи или 10—20 как клинически значимую пиурию), то это позволяет каждому врачу вольно трактовать получаемые значения после купирования острого цистита и соответственно также вольно назначать лечение. При этом не учитывается понимание или его отсутствие безуспешности антибактериальной терапии при бессимптомной пиурии в большинстве случаев.

Надо отметить, что далеко не всегда при наличии повышенного содержания лейкоцитов в общем анализе мочи проводится даже повторный анализ мочи, хотя известно, что при повторном исследовании у 68 % девочек с первоначально выявленной пиурией она не подтверждается или ее источником явились наружные половые органы [17].

Посевы средней порции мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам не делаются или проводятся однократно, что в 40 % случаев позволяет высеять контаминантную микрофлору, а не патогенную. Поскольку обычным образцом мочи, собираемым для посева, является средняя порция выделенной мочи, то интерпретация таких культур у женщин затруднена из-за возможной контаминации и невозможности различить, происходит ли бактериурия из мочевого пузыря или из периуретральной области [10]. Тем не менее антибактериальные препараты назначаются курсами по 10—14 дней и больше. В результате число пациенток с так называемыми рецидивными циститами увеличивается, нецелесообразное использование антибиотиков возрастает, формируются штаммы микробов, резистентных к используемым препаратам, а результаты лечения не улучшаются.

В исследовании более 25 млн посещений отделений неотложной помощи, во время которых диагностирована ИМП, симптомы нарушения мочеиспускания выявлены только у 32 %. В подгруппе пожилых людей (в возрасте от 65 до 84 лет) распространенность этих симптомов снизилась до 24 % [18]. Отсутствие клинических проявлений при наличии бактериурии в повседневной практике является основанием для отказа от антибиотикотерапии, а преобладание устойчивых к антибиотикам бактерий в результате необоснованного использования антибиотиков, риск продолжения РИМП, а также прогрессирование в более поздний пиелонефрит усиливаются ненужным лечением при его назначении.

Продолжение прерывистого курса антибиотикотерапии у пациентов с РИМП связано со значительными побочными эффектами, которые могут включать аллергические реакции, органную токсичность, будущую инфекцию резистентными микроорганизмами и инфекции *C. difficile*, особенно у пожилых людей. Таким образом, следует приложить значительные усилия, чтобы избежать ненужного лечения, если нет подозрения на эпизод острого цистита [19]. Женщины с РИМП, получавшие лечение с целью ликвидации остаточной бактериурии, продемонстрировали более высокую распространенность антибиотикорезистентности, более высокую частоту пиелонефрита и более низкое качество жизни по сравнению с женщинами

в группе без лечения [20]. Многообещающие молекулярные исследования, включая полногеномные и метагеномные технологии секвенирования, в сочетании с более глубоким пониманием микробиома мочевыводящих путей могут улучшить диагностику и персонализировать антибактериальное лечение, но пока не одобрены для использования в клинической практике [21, 22].

Антимикробная профилактика включает введение низкой дозы антибиотика посткоитально, 3 раза в неделю или ежедневно, в зависимости от того, может ли пациент во времени связать рецидивы с половым актом [23]. Как правило, профилактика используется в течение 6 мес, а затем прекращается. Метаанализ семи клинических испытаний показал снижение риска рецидивов на 85 % по сравнению с плацебо. При выборе противомикробного препарата следует руководствоваться микробиологическим анамнезом пациента и переносимостью препарата, стоимостью для пациента и целью минимизации воздействия на кишечную флору.

В рандомизированных исследованиях сравнивали нитрофурантоин, триметоприм, хиноксацин и триметоприм-сульфаметоксазол, но на основе рандомизированных сравнений и метаанализов ни один класс антибиотиков не явился явно предпочтительным для профилактики рецидивов ИМП. Не следует забывать, что ежедневное употребление нитрофурантоина даже в низких профилактических дозах может вызвать легочную токсичность, которая исчезает при прекращении приема препарата [24].

Учитывая неточности диагностических тестов преимуществ и потенциальных рисков применения противомикробных препаратов, а также недостаточность информации об эффективности альтернатив стандартному лечению антибиотиками, некоторые авторы предлагают разумно рассматривать подход к диагностике и лечению РИМП как совместное принятие решения, при котором пациенты информируются о всех проблемах диагностики и лечения РИМП, его результатах. Возможно, что при таком подходе гораздо больше пациентов предпочтут более агрессивному лечению антибактериальной терапией при соответствующем консультировании менее нагруженному или вообще откажутся от использования антибиотиков. Многие пациенты и медицинские работники не знают, что неосложненный цистит обычно проходит

сам по себе и редко прогрессирует до более тяжелой формы заболевания [25, 26].

Авторы поддерживают необходимость обсуждения с пациентами определенных форм поведения, включая изменение режима контрацепции и увеличение потребления воды, которые можно изменить и тем самым снизить риск РИМП [27]. Увеличенное потребление воды следует рекомендовать тем, кто потребляет менее 1,5 л в сутки, поскольку недавнее исследование показало, что повышенное потребление воды связано с более низкой вероятностью возникновения по крайней мере 3 эпизодов ИМП в течение 12 мес. В то же время исследование «случай — контроль» ясно показывают, что изменения проведения гигиены (например, подтирание спереди назад), мочеиспускание до и после полового акта, отказ от горячих ванн, использование тампонов и спринцеваний не играют роли в профилактике РИМП [28].

В последние годы появились сообщения об успешном использовании для профилактики рецидивов при РИМП внутрипузырного введения гиалуроновой кислоты (ГК) и хондроитинсульфата (ХС) или их сочетания, но окончательные выводы об их эффективности еще не сделаны [29].

Отмечены различные рекомендации для симптоматического лечения рецидивов цистита как назначением антибиотиков и профилактических стратегий без антибиотиков, таких как клюква, вагинальный эстроген, иммуноактивная профилактика, фитотерапия [30]. Однако Кокрановский обзор 24 клинических испытаний, в том числе 14, опубликованных с 2008 г., пришел к выводу, что продукты из клюквы не обеспечивают значительной защиты (относительный риск 0,74 [0,42—1,31]) от рецидивов, в то время как другой метаанализ показал, что количество событий уменьшилось вдвое (0,53 [0,33—0,83]) [31]. Разноречивые мнения получены и в отношении использования лактобацилл интравагинально и пероральных эстрогенов. Если применение лактобацилл показало преимущество перед плацебо у пациенток с РИМП [32], то пероральные эстрогены не играют профилактической роли, хотя вагинальные могут быть полезными для женщин в постменопаузе [33].

Авторы этих же обзоров весьма скептически выразили свое мнение по поводу значения отдельных немедикаментозных методов

профилактики РИМП. Они считали, что не коррелировали с рецидивом посткоитальное мочеиспускание, спринцевание, потребление кофеина, наличие в анамнезе хронических заболеваний или заболеваний, передающихся половым путем, индекс массы тела, ношение хлопчатобумажного белья и принятие ванн с пеной, повышенное потребление жидкости. В то же время ими отмечено, что эти факторы риска не были тщательно оценены, и многие эксперты рекомендуют посткоитальное мочеиспускание, поскольку оно удаляет уропатогены из уретры и является доступной практикой с уменьшением риска рецидивирования [34].

Женщины, сообщившие о РИМП, в 10 раз чаще имели половые сношения (более 9 раз в месяц) и почти в 2 раза чаще использовали спермициды. Наличие нового полового партнера также было независимым фактором риска рецидива [28].

Следует отметить, что значительное число пациенток, приходящих на прием по поводу хронического цистита и получающих соответствующее лечение, не имеют воспаления мочевого пузыря, а страдают заболеваниями со схожей клинической картиной, протекающих под маской цистита. Особое место среди них занимают пациентки с лейкоплакией мочевого пузыря. При цистоскопии у 63,6—100 % пациенток со стойкой дизурией, хронической тазовой болью обнаруживается лейкоплакия с расположением в шейке мочевого пузыря и мочепузырном треугольнике [35]. Эти пациентки проходят длительные безуспешные курсы различной антибактериальной терапии под маской хронического цистита, якобы приводящего к возникновению ороговеивания переходного эпителия с плоскоклеточной метаплазией. Но работы морфологов свидетельствуют, что метаплазии уротелия сопровождается вазодилатацией и отеком подлежащих тканей, а не изменениями с характерными проявлениями для воспалительных реакций [36].

Метаплазия представляет собой патологический процесс, который характеризуется нарушением основных функций многослойного плоского эпителия: отсутствием гликогенообразования и возникновением ороговеивания, которые в норме отсутствуют [37]. При исследовании биоптатов из плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря у пациенток со стойкой дизурией и urgenностью под эпителиальным слоем

определялась различная степень поддисистозного фиброза, но бактерии отсутствовали. Это позволило сделать заключение, что инфекция может являться первичным фактором повреждения уротелия и формирования метаплазии, а дальнейшая альтерация происходит вне зависимости от инфекции и не связана с ней [38, 39]. Логично предположить на основании опубликованных результатов, что антибактериальная терапия на этой стадии процесса — развитии лейкоплакии с ороговеиванием уротелия — не показана, поскольку нет микроорганизмов, поддерживающих данный процесс.

Беспокойство пациентов и стремление их к необходимости обязательного лечения поддерживается мнением о лейкоплакии мочевого пузыря как предракового состояния, которое основано на аналогии с лейкоплакией других локализаций. Однако такая аналогия не корректна, поскольку не описано ни одного достоверного случая перехода лейкоплакии мочевого пузыря в рак [40]. Это надо сообщить пациентам, поскольку общедоступные интернет-источники свидетельствуют об обратном и способствуют неоправданному формированию у пациентов чувства тревоги и беспокойства, что приводит их к неоднократному ненужному дополнительному обследованию и лечению, а в абсолютном большинстве случаев — к увеличению числа пациентов с диагнозом «хронический цистит».

Еще одно заболевание, которое может расцениваться как хронический цистит и приводить к ненужному лечению, — это уреа- и микоплазмоз. Все пациенты с хроническими необъяснимыми симптомами нижних мочевых путей перед инвазивными диагностическими вмешательствами и назначением длительного лечения должны быть обследованы на наличие мико- и уреоплазм. Это самые маленькие из известных внеклеточных бактерий не имеют своей клеточной стенки, обладают чрезвычайно маленьким геномом, у них ограниченная способность к биосинтезу, что объясняет их паразитический или сапрофитный образ жизни и чувствительность к воздействиям факторов внешней среды. Они могут быть обнаружены как у бессимптомных, так и у пациентов с симптомами стерильной лейкоцитурии [41, 42]. При отсутствии симптомов заболевания обследование на *M. hominis*, *U. urealyticum* и *U. parvum*, а тем более лечение не требуется, поскольку

бессимптомное носительство этих бактерий является обычным явлением, и у большинства людей заболевание не развивается [43].

Но даже при необходимости лечения (если диагностирован бактериальный вагиноз у женщин) для терапии используются другие препараты. Из-за отсутствия клеточной стенки бета-лактамы антибиотики и ванкомицин неэффективны и не назначаются при лечении уреа- и микоплазмоза, а успешно используются в терапевтической практике доксициклин, джозамицин и фторхинолоны, причем тетрациклины и фторхинолоны являются антибиотиками первого выбора. Беременным назначают макролиды.

При наличии бактериальной персистенции используют схемы: метронидазол 500 мг 2 раза в день в течение 5—7 дней + азитромицин в течение 5 дней; или доксициклин на 7 дней; или моксифлоксацин 400 мг перорально 1 раз в день в течение 7—14 дней [44].

Несколько реже у женщин встречается уретральный синдром (УС), который включает частое мочеиспускание в дневное время, позывы к мочеиспусканию, затруднения перед мочеиспусканием, дискомфорт в надлобковой области при отсутствии доказанной инфекции и данных о других урологических заболеваниях [45]. Обычно этих симптомов оказывается достаточно для диагностики у них «хронического цистита» и назначения лечения. Предрасполагающими факторами для развития УС могут являться стеноз уретры, инфекции, обнаруживаемые только в мочеиспускательном канале (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), стресс, невропатическая гиперчувствительность в конце и после мочеиспускания после перенесенной ИМП, а также аллергия, травматический половой акт, периуретральный фиброз и гипозэстрогения. Колебания уровня эстрогенов в различные периоды жизни женщины (во время менструального цикла, беременности, менопаузы) особенно понижение их уровня, приводят к атрофии уротелия, уменьшению кровотока в периуретральной соединительной ткани, повышению рН влагалища. В свою очередь нарушения целостности уротелия уретры на фоне относительного уменьшения эстрогенов заживляются медленнее, нарушается барьерная функция уротелия, калий вследствие его высокого содержания в моче попа-

дает в подслизистый слой, возникает асептическое воспаление, происходит деполаризация нервных и мышечных волокон, присоединяется инфекция, что в конечном итоге приводит к фиброзу [46]. Таким образом, весь процесс локализуется в уретре, но длительность заболевания с периодическими ухудшениями состояния, наличие дизурических расстройств, связь с перенесенным циститом, боли при мочеиспускании иногда ошибочно трактуются как проявления рецидивирующего цистита и сопровождаются неадекватным лечением.

Следовательно, в самом патогенезе цистита заложены возможности для рецидивирования. Расположение кишечной палочки внутри уротелиальных клеток делает ее недоступной для антибактериальных препаратов и механизмов иммунной защиты и в то же время эти защищенные микроорганизмы могут быть источником повторного заражения и возникновения рецидива заболевания. Поскольку антибактериальная терапия не приводит к гибели всех возбудителей острого цистита, то есть она носит субоптимальный характер, то оставшиеся микроорганизмы также могут вызывать рецидивы воспаления без повторного заражения — персистирующая инфекция.

Существенным фактором уменьшения количества пациентов с РИМП и ненужной антибиотикотерапией является проведение посевов мочи и повторных общих анализов (дважды с интервалом 24—48 ч) при сохранении клинических проявлений заболевания после курса антибиотикотерапии острого цистита.

Отказ от антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии и асептической лейкоцитурии после проведенного курса лечения острого цистита позволит сократить количество пациенток с ненужным использованием антибиотиков, уменьшить вероятность развития резистентности возбудителей урологических инфекций и осложнений антибиотикотерапии.

Качественная диагностика заболеваний, протекающих под маской хронического цистита (лейкоплакия мочевого пузыря, уреа- и микоплазмоз, уретральный синдром), и их патогенетическое лечение уменьшат количество пациенток на приеме с хроническим циститом, которого у них нет, что в конечном итоге скажется на результатах лечения.

Контактная информация:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Hooton T. M., Bradley S. F., Cardenas D. D. et al. *Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases society of America. Clinical Infectious Diseases.* 2010; 50 (5): 625—63.
- Schaeffer A. J., Schaeffer E. M. *Infections of the urinary tract.* In: A. J. Wein, L. R. Kavoussi, A. C. Novick, A. W. Partin, C. A. Peters, editors. *Campbell-Walsh Urology.* 2012: 252—326.
- Dobrindt U., Hacker J. *Uropathogenes and virulence factors.* In: K. G. Naber, A. J. Schaeffer, C. F. Heyns, T. Matsumoto, D. A. Shoskes, Johansen TEB, editors. *Urogenital Infections.* Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology. 2010. 4—22.
- Kurimura Y., Nishitani C., Aiki S., et al. *Surfactant protein D inhibits adherence of uropathogenic Escherichia coli to the bladder epithelial cells and the bacterium-induced cytotoxicity: a possible function in urinary tract.* *The Journal of Biological Chemistry.* 2012; 287 (47): 39578—88.
- Justice S. S., Hung C., Theriot J. A. et al. *Differentiation and developmental pathways of uropathogenic Escherichia coli in urinary tract pathogenesis.* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004; 101 (5): 1333—8.
- Blango M. G., Mulvey M. A. *Persistence of uropathogenic Escherichia coli in the face of multiple antibiotics.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010; 54 (5): 1855—63.
- Campellone K. G. *Cytoskeleton-modulating effectors of enteropathogenic and enterohaemorrhagic Escherichia coli: tir, EspFU and actin pedestal assembly.* *The FEBS Journal.* 2010; 277 (11): 2390—402.
- Bower J. M., Eto D. S., Mulvey M. A. *Covert operations of uropathogenic Escherichia coli within the urinary tract.* *Traffic.* 2005; 6 (1): 18—31.
- Ejmaes K., Sandvang D., Lundgren B. et al. *Pulsed-field gel electrophoresis typing of Escherichia coli strains from samples collected before and after pivmecillinam or placebo treatment of uncomplicated community-acquired urinary tract infection in women.* *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(5): 1776—81.
- Hooton T. M., Roberts P. L., Cox M. E., Stapleton A. E. *Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women.* *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (20): 1883—91.
- Hunstad D. A., McLellan L. K. *Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook.* *Trends Mol. Med.* 2016.
- O'Brien V. P. et al. *Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection.* *Curr. Opin. Infect Dis.* 2015; 28: 97—105.
- Foxman B. *Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology risk factors, and disease burden.* *Infect Dis. Clin. North. Am.* 2014; 28: 1—13.
- Строцкий А. В. *Бессимптомная бактериурия.* *Здравоохранение.* 2022; 9: 15—21.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic stewardship statement for antibiotic guidelines — Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee.* 2016. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. Available at: <http://www.cdc.gov/hicpac/Pubs/Antibiotic-Stewardship-Statement.html>. (accessed on February 26, 2017).
- Строцкий А. В., Руденко Д. Н. *Стерильная пиурия.* *Здравоохранение.* 2022; 7: 23—8.
- Meadow S. R., White R. H., Johnston N. M. *Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. Pyuria and bacteriuria.* *Br. Med. J.* 1969; 3: 81—4.
- Caterino J. M., Ting S. A., Sisbarro S. G. et al. *Age, nursing home residence, and presentation of urinary tract infection in U.S. emergency departments, 2001—2008.* *Acad. Emerg. Med.* 2012; 19: 1173.
- Koves B., Cai T., Veeratterapillay R. et al. *Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guideline Panel.* *Eur. Urol.* 2017; 72: 865.
- Cai T., Nesi G., Mazzoli S. et al. *Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections.* *Clin. Infect Dis.* 2015; 61: 1655.
- Horvath J., Wullt B., Naber K. G., Koves B. *Biomarkers in urinary tract infections — which ones are suitable for diagnostics and follow-up?* *GMS Infect Dis.* 2020; 8: Doc24.
- Fritzenwanker M., Imirzalioglu C., Chakraborty T., Wagenlehner F. M. *Modern diagnostic methods for urinary tract infections.* *Expert Rev. Anti Infect Ther.* 2016; 14 (11): 1047—63.
- Albert X., Huertas I., Pereiro I. et al. *Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women.* *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD001209.
- Madani Y., Mann B. *Nitrofurantoin-induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections.* *Prim. Care Respir J.* 2012; 21: 337—41.
- Ferry S. A., Holm S. E., Stenlund H. et al. *The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study.* *Scand J. Infect Dis.* 2004; 36: 296.
- Finucane E. T. *Urinary tract infection and the microbiome.* *Am. J. Med.* 2017; 130: e97.
- Abbo L. M., Hooton T. M. *Antimicrobial stewardship and urinary tract infections.* *Antibiotics (Basel).* 2014; 3: 174.
- Scholes D. M., Hooton T. M., Roberts R. L. et al. *Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women.* *J. Infect. Dis.* 2000; 182: 1177.
- Goddard J. C., Janssen D. A. W. *Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis.* *Int. Urogynecol. J.* 2018; 29 (7): 933—42.
- Kwok M., McGeorge S., Mayer-Coverdale J. et al. *Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women.* *BJU Int.* 2022; 130 Suppl 3 (Suppl 3): 11—22.

31. Jepson R. G., Williams G., Craig J. C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 10: CD001321.

32. Stapleton A. E., Au-Yeung M., Hooton T. M. et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin. Infect Dis.* 2011; 52: 1212—7.

33. Perrotta C., Aznar M., Mejia R. et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 2: CD005131.

34. Dason S., Dason J. T., Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol. Assoc. J.* 2011; 5: 316—22.

35. Patelli E., Mantovani F., Catanzaro M., Pisani E. Urgency-frequency syndrome in women: interstitial cystitis and correlated syndromes. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 1999. Dec; 71 (5): 317—20.

36. Okamura K., Ito K., Suzuki Y., Shimoji T. Histological study of cases of bladder cancer and chronic cystitis with difficulty in cystoscopic diagnosis. *Hinyokika Kyo.* 1984; 30 (4): 459—65.

37. Смирнов Д. С. Особенности диагностики и лечения больных с лейкоплакией мочевого пузыря: Автореф. дисс. канд. Санкт-Петербург, 2007. 18 с.

38. Murakami S., Igarashi T., Takahara M. et al. Squamous metaplasia of the trigone in women with recurrent cystitis syndrome. *Hinyokika Kyo.* 1985; 31 (2): 301—7.

39. Wang H., Chong T., Tang X. Y., Zheng W. B. Transurethral resection in women with symptomatic keratinizing squamous metaplasia of urinary bladder: A retrospective study of 92 cases. *Low Urin. Tract. Symptoms.* 2020; 12 (2): 137—42.

40. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Косова И. В., Охриц В. Е. Лейкоплакия мочевого пузыря — новый взгляд на проблему «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ». *Урология и Нефрология.* 2008; 4: 50—2.

41. Jensen J. S. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; 18: 1—11.

42. Nassar F. A., Abu-Elamreen F. H., Shubair M. E. et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis*, *genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria. *Adv. Med. Sci.* 2008; 53: 80—6.

43. Horner P., Donders G., Cusini M., Gomberg M. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? — a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018. doi:10.1111/jdv.15146.

44. Combaz-Sohnchen N., Kuhn A. A Systematic Review of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in Urogynaecology. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde.* 2017; 77 (12): 1299—303.

45. Строчкий А. В. Симптомы нижних мочевых путей у женщин. Уретральный синдром. *Здравоохранение.* 2022; 6: 21—7.

46. Parsons C. L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int.* 2011; 107: 370—5.

REFERENCES

1. Hooton T. M., Bradley S. F., Cardenas D. D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2010; 50 (5): 625—63.

2. Schaeffer A. J., Schaeffer E. M. Infections of the urinary tract. In: A. J. Wein, L. R. Kavoussi, A. C. Novick, A. W. Partin, C. A. Peters, editors. *Campbell-Walsh Urology.* 2012: 252—326.

3. Dobrindt U., Hacker J. Uropathogenes and virulence factors. In: K. G. Naber, A. J. Schaeffer, C. F. Heyns, T. Matsumoto, D. A. Shoskes, Johansen TEB, editors. *Urogenital Infections.* Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology. 2010. 4—22.

4. Kurimura Y., Nishitani C., Ariki S., et al. Surfactant protein D inhibits adherence of uropathogenic *Escherichia coli* to the bladder epithelial cells and the bacterium-induced cytotoxicity: a possible function in urinary tract. *The Journal of Biological Chemistry.* 2012; 287 (47): 39578—88.

5. Justice S. S., Hung C., Theriot J. A. et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004; 101 (5): 1333—8.

6. Blango M. G., Mulvey M. A. Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the face of multiple antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010; 54 (5): 1855—63.

7. Campellone K. G. Cytoskeleton-modulating effectors of enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: tir, EspFU and actin pedestal assembly. *The FEBS Journal.* 2010; 277 (11): 2390—402.

8. Bower J. M., Eto D. S., Mulvey M. A. Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic.* 2005; 6 (1): 18—31.

9. Ejrnaes K., Sandvang D., Lundgren B. et al. Pulsed-field gel electrophoresis typing of *Escherichia coli* strains from samples collected before and after pivmecillinam or placebo treatment of uncomplicated community-acquired urinary tract infection in women. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(5): 1776—81.

10. Hooton T. M., Roberts P. L., Cox M. E., Stapleton A. E. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (20): 1883—91.

11. Hunstad D. A., McLellan L. K. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol. Med.* 2016.

12. O'Brien V. P. et al. Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Curr. Opin. Infect Dis.* 2015; 28: 97—105.

13. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology risk factors, and disease burden. *Infect Dis. Clin. North. Am.* 2014; 28: 1—13.

14. Strotski A.V. Asymptomatic bacteriuria. *Zdravookhranenie.* 2022; 9: 15—21. [(in Russian)]

15. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic stewardship statement for antibiotic guidelines — Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee. 2016. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. Available at: <http://>

www.cdc.gov/hicpac/Pubs/Antibiotic-Stewardship-Statement.html. (accessed on February 26, 2017).

16. Strotski A. V., Rudenko D. N. Sterile pyuria. *Zdravookhranenie*. 2022; 7: 23—8. [(in Russian)]

17. Meadow S. R., White R. H., Johnston N. M. Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. *Pyuria and bacteriuria*. *Br. Med. J.* 1969; 3: 81—4.

18. Caterino J. M., Ting S. A., Sisbarro S. G. et al. Age, nursing home residence, and presentation of urinary tract infection in U.S. emergency departments, 2001—2008. *Acad. Emerg. Med.* 2012; 19: 1173.

19. Koves B., Cai T., Veeratterapillay R. et al: Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guideline Panel. *Eur. Urol.* 2017; 72: 865.

20. Cai T., Nesi G., Mazzoli S. et al. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections. *Clin. Infect Dis.* 2015; 61: 1655.

21. Horvath J., Wullt B., Naber K. G., Koves B. Biomarkers in urinary tract infections — which ones are suitable for diagnostics and follow-up? *GMS Infect Dis.* 2020; 8: Doc24.

22. Fritzenwanker M., Imirzalioglu C., Chakraborty T., Wagenlehner F. M. Modern diagnostic methods for urinary tract infections. *Expert Rev. Anti Infect Ther.* 2016; 14 (11): 1047—63.

23. Albert X., Huertas I., Pereiro I. et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD001209.

24. Madani Y., Mann B. Nitrofurantoin-induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections. *Prim. Care Respir J.* 2012; 21: 337—41.

25. Ferry S. A., Holm S. E., Stenlund H. et al: The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J. Infect Dis.* 2004; 36: 296.

26. Finucane E. T. Urinary tract infection and the microbiome. *Am. J. Med.* 2017; 130: e97.

27. Abbo L. M., Hooton T. M. Antimicrobial stewardship and urinary tract infections. *Antibiotics (Basel)*. 2014; 3: 174.

28. Scholes D. M., Hooton T. M., Roberts R. L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J. Infect. Dis.* 2000; 182: 1177.

29. Goddard J. C., Janssen D. A. W. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int. Urogynecol. J.* 2018; 29 (7): 933—42.

30. Kwok M., McGeorge S., Mayer-Coverdale J. et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int.* 2022; 130 Suppl 3 (Suppl 3): 11—22.

31. Jepson R. G., Williams G., Craig J. C. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 10: CD001321.

32. Stapleton A. E., Au-Yeung M., Hooton T. M. et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin. Infect Dis.* 2011; 52: 1212—7.

33. Perrotta C., Aznar M., Mejia R. et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 2: CD005131.

34. Dason S., Dason J. T., Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol. Assoc. J.* 2011; 5: 316—22.

35. Patelli E., Mantovani F., Catanzaro M., Pisani E. Urgency-frequency syndrome in women: interstitial cystitis and correlated syndromes. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 1999. Dec; 71 (5): 317—20.

36. Okamura K., Ito K., Suzuki Y., Shimoji T. Histological study of cases of bladder cancer and chronic cystitis with difficulty in cystoscopic diagnosis. *Hinyokika Kyo.* 1984; 30 (4): 459—65.

37. Smirnov D. S. Features of the diagnosis and treatment of patients with leukoplakia of the bladder. Abstract of the thesis. Candidate, St. Petersburg, 2007. 18 p. [(in Russian)]

38. Murakami S., Igarashi T., Takahara M. et al. Squamous metaplasia of the trigone in women with recurrent cystitis syndrome. *Hinyokika Kyo.* 1985; 31 (2): 301—7.

39. Wang H., Chong T., Tang X. Y., Zheng W. B. Transurethral resection in women with symptomatic keratinizing squamous metaplasia of urinary bladder: A retrospective study of 92 cases. *Low Urin. Tract. Symptoms.* 2020; 12 (2): 137—42.

40. Laurent O. B., Sinyakova L. A., Kosova I. V., Okhrits V. E. Bladder leukoplakia — a new look at the problem «EFFICIENT PHARMACOTHERAPY. Urology and Nephrology». 2008; 4: 50—2. [(in Russian)]

41. Jensen J. S. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; 18: 1—11.

42. Nassar F. A., Abu-Elamreen F. H., Shubair M. E. et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis*, *genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria. *Adv. Med. Sci.* 2008; 53: 80—6.

43. Horner P., Donders G., Cusini M., Gomberg M. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? — a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018. doi:10.1111/jdv.15146.

44. Combaz-Sohnchen N., Kuhn A. A Systematic Review of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in Urogynaecology. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde.* 2017; 77 (12): 1299—303.

45. Strotski A. V. Symptoms of the lower urinary tract in women. Urethral syndrome. *Zdravookhranenie.* 2022; 6: 21—7. [(in Russian)]

46. Parsons C. L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int.* 2011; 107: 370—5.

Поступила 23.02.2023.

Принята к печати 31.03.2023.

¹В. А. ПЕРЕВЕРЗЕВ, ²О. С. СОТНИКОВ, ¹Л. А. ДАВЫДОВА

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕОРИИ ОРГАНИЗАЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведен анализ развития теорий организации нервной системы. Нейронист С. Рамон-и-Кахаль и ретикулярист К. Гольджи противопоставляли свои мысли и результаты исследования друг другу. Этой уникальной дискуссии, казалось, не будет конца. основополагающие работы знаменитого нейрогистолога А. С. Догеля прославили нейрогистологию неповторимыми суправитальными исследованиями нервной системы. А. С. Догелю впервые удалось доказать синцитиальную цитоплазматическую связь тел и отростков в системе нейронов. Впервые им были получены бесспорные картины тонких паутинообразных нервных сетей, подтверждающих возможность синцитиальной связи в нервной системе и доказательства ретикулярной теории. С помощью прижизненных исследований (О. С. Сотников) удалось также доказать возможность синцитиального слияния нервных отростков и формирования элементов нервного ретикула.

Ретикулярная концепция расширяет и углубляет нейронную теорию. Поэтому две теории не следует разделять, так как они дополняют друг друга. Целесообразно признать объединенную нейронно-ретикулярную концепцию организации нервной системы (О. С. Сотников).

Ключевые слова: ретикулярная теория, нейронная теория, синцитиальная связь отростков и нейронов, объединенная нейронно-ретикулярная теория.

The authors analyzed the development of theories of organization of the nervous system. The neuronist S. Ramon-i-Cajal and the reticularist C. Golgi contrasted their thoughts and findings with each other. This unique discussion seemed to have no end. The fundamental works of the famous neurohistologist A. S. Dogiel glorified neurohistology with unique supravital studies of the nervous system. A. S. Dogiel was the first to prove the syncytial cytoplasmic connection of bodies and processes in a system of neurons. For the first time, he obtained indisputable pictures of thin cobweblike nerve networks, confirming the possibility of a syncytia connection in the nervous system and evidence of the reticular theory. With the help of intravital studies (O. S. Sotnikov), it was also possible to prove the possibility of syncytial fusion of nerve processes and the formation of elements of the nerve reticulum.

The reticular concept expands and deepens the neural theory. Therefore, the two theories should not be separated, as they complement each other. It is expedient to recognize the combined neuro-reticular concept of the organization of the nervous system (O. S. Sotnikov).

Key words: reticular theory, neural theory, syncytial connection of processes and neurons, combined neuro-reticular theory.

HEALTHCARE. 2023; 5: 23—32.

MORPHOLOGICAL THEORIES OF THE ORGANIZATION OF THE NERVOUS SYSTEM

V. A. Pereverzev, O. S. Sotnikov, L. A. Davydova

Основными элементами нервной ткани являются нервные клетки, нейроглия и глиальные макрофаги (микроглия). Нервные клетки относятся к возбудимым клеткам организма и выполняют специфическую функцию. Так, нейрон получает, обрабатывает и передает информацию, закодированную в виде электрических и химических сигналов другим нервным клеткам или клеткам-эффекторам через синапсы. Нейроглия играет вспомогательную роль, осуществляя опорную, трофическую, секреторную, разграничительную и защитную функции.

Великий русский ученый-физиолог, академик, создатель науки о высшей нервной деятельности, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1904 г. И. П. Павлов так характеризует нервную систему: «Деятельность нервной системы направляется, с одной сто-

роны, на объединение, интеграцию работы всех частей организма, с другой — на связь организма с окружающей средой, на уравновешение системы организма с внешним миром».

В конце XIX — начале XX вв. существовало две гипотезы о строении нервной системы — ретикулярная теория и нейронная теория.

Первоначально наиболее распространенным взглядом на организацию нервной системы была ретикулярная теория, разработанная и предложенная в 1871 г. немецким гистологом и анатомом Й. фон Герлахом (1820—1896) и поддержанная итальянским ученым К. Гольджи [1—3].

Согласно ретикулярной теории, нервная ткань представляет собой своеобразный синцитий, в котором клетки фактически лишены индивидуальности, так как их отростки связаны между

собой, непрерывно переходят один в другой, в результате чего формируется непрерывная диффузная сеть «*rete nervosa diffusa*».

До исследований К. Гольджи очень мало было известно о микроанатомии и функционировании нервной системы, главным образом потому, что в то время еще не было соответствующих гистологических методов для визуализации тела нейрона и его отростков, невозможно было проследить ход аксона до его конечного отдела.

В 1873 г. К. Гольджи, изучая структуру серого вещества мозга, изобрел метод импрегнации нейронов азотнокислым серебром, который окрашивает нервные клетки в черный цвет и делает хорошо видимыми на общем светлом фоне ткани. Поэтому К. Гольджи назвал метод «черной реакцией» (*reazione nera*). Метод окраски получил имя исследователя — метод Гольджи и впервые позволил изучить отдельные нейроны, их отростки и глиальные клетки. На своих собственных препаратах К. Гольджи четко продемонстрировал, что нервная система состоит из обширной сети, образованной разветвлениями свободных окончаний дендритов и неразрывно связанных друг с другом «диффузной нервной сетью». Постепенно были определены основные положения теории ретикуляризма: 1) нейроны — соединены в «диффузные сети», которые являются главными функциональными центрами нервной системы; 2) нервные волокна, образующие сети, связаны между собой электрически и текториально (цитоплазматически), то есть синцитиально; 3) нервные импульсы способны распространяться в обе стороны (бифуркационно) [3].

Ретикулярная теория преобладала до 1890-х годов.

Нейронная теория — клеточная теория строения нервной системы сформировалась в конце XIX в. благодаря работам ряда ученых того времени — М. Д. Шлейдена, Т. Шванна, С. Рамон-и-Кахаль, В. Гиса, А.-Г. Фореля, В. фон Вальдейера [4].

Особенно рьяно представлял нейронную теорию испанский гистолог С. Рамон-и-Кахаль. Он доказал анатомическую самостоятельность каждого нейрона, выдвинул свою доктрину нейронов о синаптических соединениях, которая, по существу, заменила ретикулярную теорию [5, 6].

Следует отметить, что развить «нейронную теорию» ему помог метод окраски нервной тка-

ни, изобретенный К. Гольджи. Ранние исследования, проведенные С. Рамон-и-Кахалем с помощью метода Гольджи, были настолько решающими, что к концу XIX в. эта теория была наиболее принятой теорией для объяснения организации нервной системы, в которой нейрон рассматривался как самостоятельная анатомическая, физиологическая, генетическая и метаболическая единица нервной системы.

Открытия ученых являлись первыми шагами на пути к пониманию того, чем нервная клетка отличается от других клеток. Термин «нейрон» для обозначения нервных клеток введен немецким анатомом и гистологом Г. В. Вальдейером в 1881 г. [7]. Согласно нейронной теории основной структурно-функциональной и генетической единицей нервной системы является нейрон. Нейрон имеет тело и отростки: дендриты и аксон.

Убедительные факты в пользу нейронной теории получены С. Рамон-и-Кахалем, а в последующем — И. И. Заварзиным, Б. И. Лаврентьевым, Н. Г. Колосовым и другими учеными, которые изучали строение нервной системы, ее эмбриональное развитие, дегенеративные и регенеративные процессы в нейронах уже на микроскопическом уровне [4].

Таким образом, нейронная теория стала общепринятой, но с некоторыми сомнениями вплоть до середины XX века.

С. Рамон-и-Кахаль, в отличие от своего соперника К. Гольджи, считал, что нервная система не представляет собой сплошную сеть волокон, а состоит из отдельных нервных клеток, нейронов, образующих между собой соединения — контакты, через которые проходит импульс только в одном направлении: от дендрита к телу нейрона и от него к аксону.

В 1897 г. Ч. С. Шемрингтон — британский ученый в области физиологии и нейробиологии, назвал контакты между нервными клетками в виде небольшого промежутка между нейронами синапсами (от греч. — застежка). Это фундаментальное понятие легло в основу представлений о строении всей нервной системы и ее функционировании [8]. Синапс — специальное образование, обеспечивающее межнейронные связи и передачу возбуждения с нейрона на нейрон. Синапс состоит из пресинаптической мембраны, через которую выделяется медиатор, синаптической щели и постсинаптической мембраны. Окончательное

доказательство существования синапса получено в 1950-х годах, когда ученые с помощью электронного микроскопа доказали, что такая щель величиной 10—20 нм между пре- и пост-синаптическими мембранами несомненно имеется. Позднее Ч. С. Шеррингтон представил убедительные доказательства того, что направленность передачи импульса обусловлена односторонним клапаноподобным действием соединений (синапсов) между терминалями аксонов и нейронами.

Основные положения теории нейронизма, описанные С. Рамон-и-Кахалем, включают следующие положения: 1) нервное раздражение способно распространяться только в одном направлении: от сенсорных окончаний и клеток через мозг к двигательным терминалям (например, коленный рефлекс); 2) нейроны связаны между собой химическими синапсами, способными только к одностороннему медиаторному проведению; 3) любые нейроплазматические (синцитиальные), связи у нейронов, в отличие от других клеток, отсутствуют.

С. Рамон-и-Кахалу с помощью метода Гольджи удалось доказать два важных момента: 1 — каждая нервная клетка имеет аксон, который, как и дендриты, дает много тонких коллатеральных ответвлений; 2 — дендриты не образуют сплетения, а многократно разветвляются и свободно заканчиваются [6].

Нейронная теория принималась многими учеными, тогда как ретикулярная теория была временно дискредитирована.

Нейронист С. Рамон-и-Кахаль и ретикулярист К. Гольджи противопоставляли свои мысли и результаты исследования. Этой уникальной дискуссии нейронистов и ретикуляристов, казалось, не будет конца, что, несомненно, является признаком научной глубины и величия гипотезы. В настоящее время в свете электрофизиологических и электронномикроскопических данных правильность нейронной теории не вызывает сомнений [4].

Несмотря на разные представления об организации строения нервной ткани, К. Гольджи и С. Рамон-и-Кахаль получили в 1906 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине «в знак признания их работы по структуре нервной системы», за вклад в изучение строения нервной системы. Это была одна из самых противоречивых глав в истории Нобелевского комитета, поскольку оба ученых по-разному ин-

терпретировали одно и то же гистологическое явление. Каждый из авторов был полностью убежден в своей идее. С. Рамон-и-Кахаль оценил прекрасную методику К. Гольджи как самое значительное открытие в нейрогистологии, показавшее возможность полноценного исследования мозга. Удивительно, что метод импрегнации они применяли один, а видели разное. Латинская мудрость гласит: *Si duo faciunt idem, non est idem* (Если двое делают одно и то же, это не одно и то же).

Научный спор между К. Гольджи, который защищал ретикулярную теорию непрерывности нервных клеток, и С. Рамон-и-Кахалем — защитником нейронной доктрины, лежит в основе нейронауки, работы этих ученых являются авторитетнейшими источниками [4,6].

Последняя книга С. Рамон-и-Кахала, вышедшая в 1933 г. называлась «*Neuronismo o Reticularisvo? Нейронная теория или ретикулярная теория?*». С. Рамон-и-Кахаль поставил вопрос не случайно: была ли нервная система образована структурно независимыми единицами или представляла собой непрерывную синцитиальную сеть, как считали его современники? Как настоящий исследователь, С. Рамон-и-Кахаль, возглавив дискуссию века, оставил вопрос для будущих поколений мыслителей и их теорий, предполагая продолжение дискуссии между нейронистами и ретикуляристами.

Таким образом, нейронная теория была общепринятой, но с некоторыми сомнениями и исключениями вплоть до середины XX в.

Принципиальным вопросом дискуссии нейронистов и ретикуляристов являлся вопрос о способе взаимоотношения нервных клеток и волокон (контакт или континуитет). На прекрасных препаратах С. Рамон-и-Кахала с помощью световой микроскопии выявлены синаптические бутоны нервных волокон на телах нейронов, что убедительно доказывает наличие синапсов (химических синапсов). Однако на его препаратах межнейронных связей нет, на всех его препаратах демонстрируются отдельные неконтактирующие, асинаптические нейроны. Возможно, это связано с недостатками гистологической методики окраски.

По мнению О. С. Сотникова, главной причиной ошибок нейроморфологов следует признать использование ими посмертной микроскопии, при которой выявляются только статичные препараты, которые не дают возможность обнаружить

и исследовать кинетику изменений живых, подвижных объектов и механизмов их превращений [4].

В 1893 г. в Томске вышла книга профессора гистологии, ректора Императорского Томского университета, член-корреспондента Петербургской Академии наук А. С. Догеля «Гистологические исследования», в которой автор впервые на препаратах показал «диффузные сети» К. Гольджи и тем самым заслужил звание великого ретикуляриста (рис. 1). «Нервные клетки при помощи своих протоплазматических отростков соединяются в отдельные клеточные колонии» [9].

Основоположниками ретикулярной теории считают Й. фон Герлаха и К. Гольджи. Но только российский ученый А. С. Догель представил неопровержимые факты на реальных препаратах, которые свидетельствуют о возможности комиссуральной, синцитиальной связи между телами нейронов и волокнисто-паутинной сети периферических отростков с образованием замкнутых кольцевидных сетей. Он впервые описал и продемонстрировал цитоплазматический анастомоз не только между телами кле-



Рис. 1. А. С. Догель

ток, но и между нервными волокнами (рис. 2) [9, 10].

Множественные кольцевидные анастомозы существуют не только между одиночными или парными нейронами, но и между ветвями соседних тел нейронов. Таким образом, можно сказать, что этот тончайший, паутинообразный

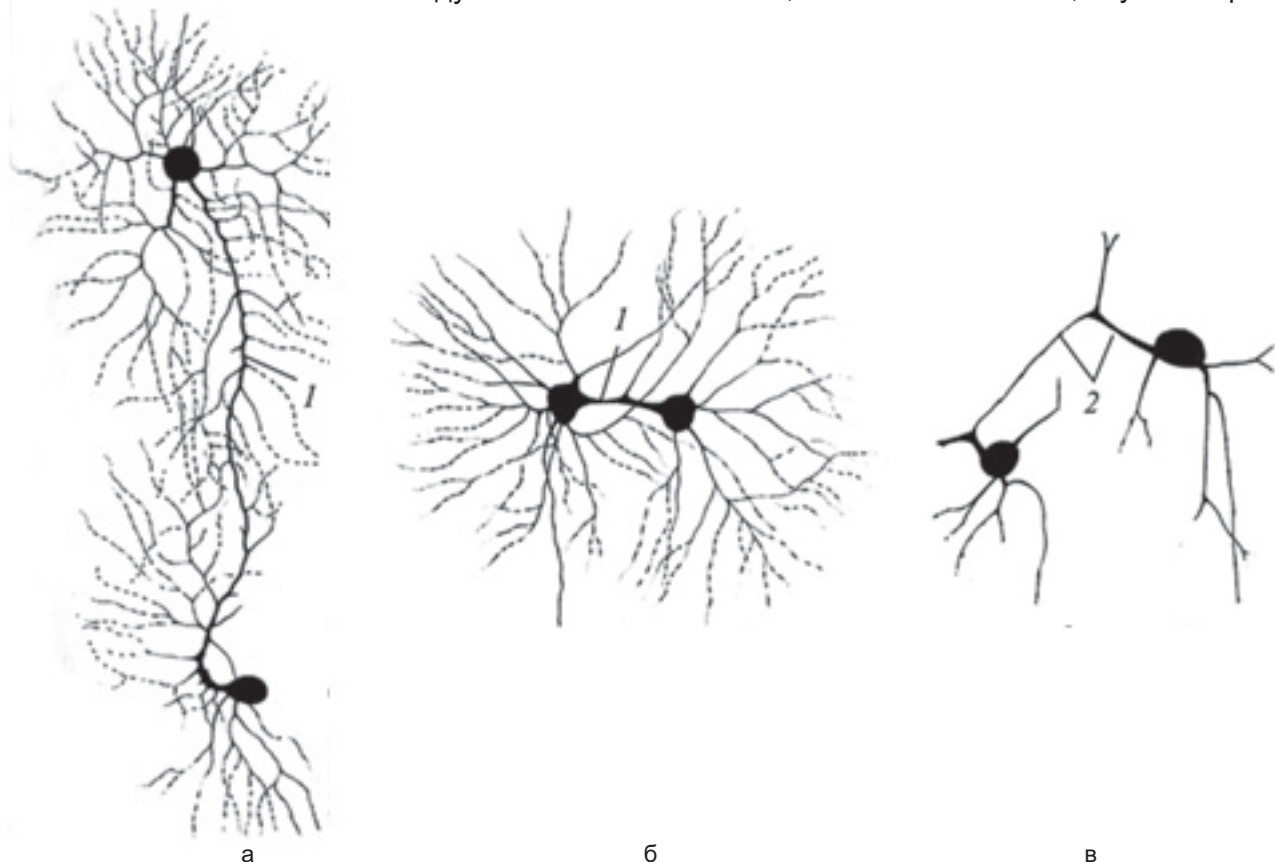


Рис. 2. Крупные неоспоримые цитоплазматические анастомозы между нейронами ретикулума сетчатки: а — длинный межклеточный анастомоз с встречающимися ветвями противоположного направления (1); б — короткая межклеточная комиссура (1); в — первое доказательство цитоплазматической связи между нервными волокнами (2) [9]

ретикулум является лучшим доказательством ретикуляризма (рис. 3).

С. Рамон-и-Кахаль признал ведущую роль крупнейшего русского исследователя А. С. Догеля в решении вековой дискуссии нейрогистологии о принципах строения нервной системы: «Чтобы избежать полной катастрофы наших обоснованных понятий соединений, мы призна-

ем гипотезу колониальной системы А. С. Догеля», то есть ограниченной ретикулярной системы [6].

Уникальное морфологическое открытие сетевидных цитоплазматических межнейронных анастомозов в нервной системе впервые убедительно представлено А. С. Догелем на суправитальных препаратах, что позволило

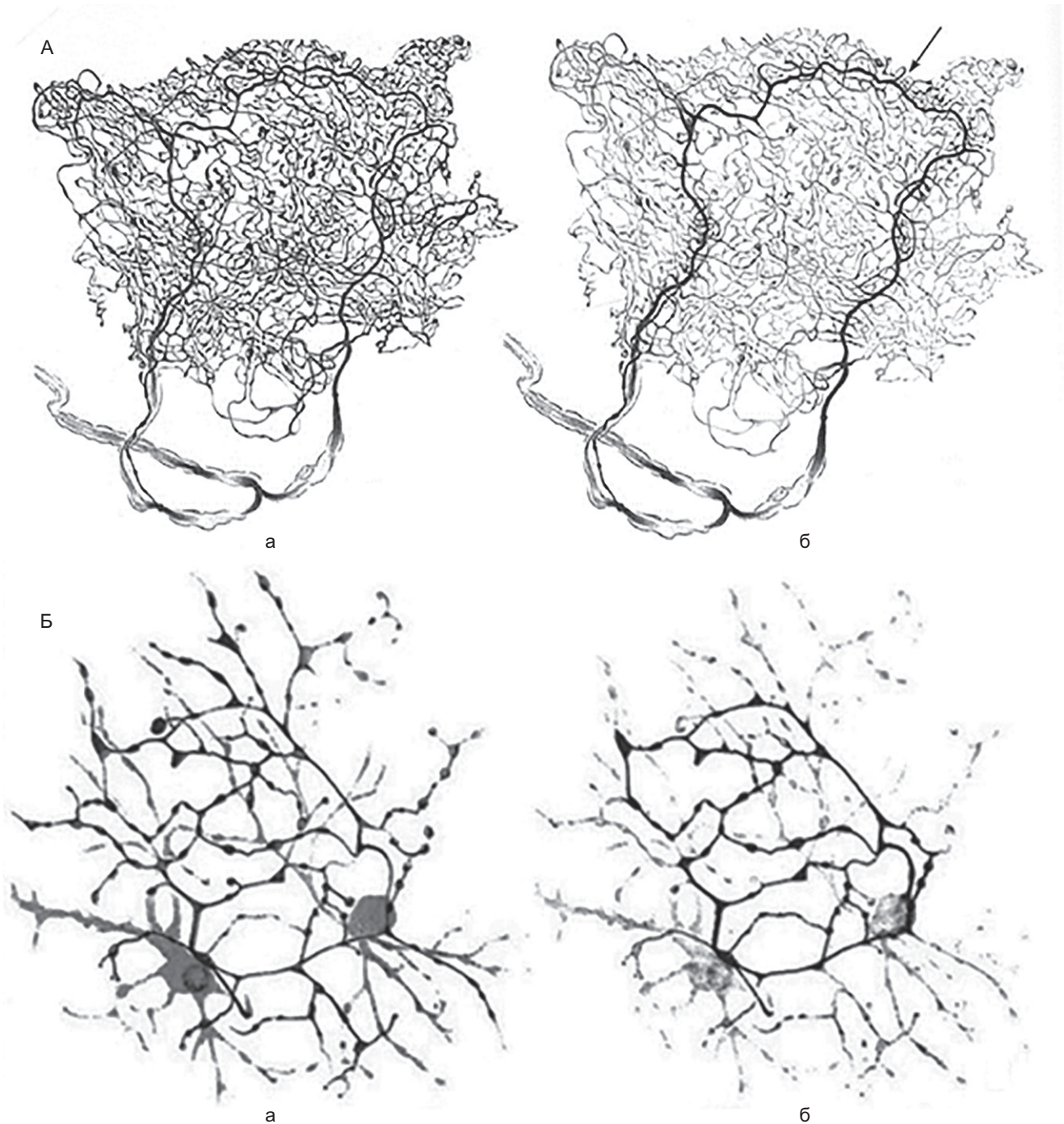


Рис. 3. А. Ретикулярные цитоплазматические комиссуры и главный кольцевидный анастомоз терминалей одного миелинового волокна: а — картина рецепторного тельца; б — демаскированный главный кольцевой цитоплазматический анастомоз. Стрелка — главный анастомоз.

Б. Паутиноподобные сети и кружева, свидетельствующие о правдоподобии ретикуляризма в нервной системе: а, б — препараты сетчатки; б — главные анастомозы демаскированы [9]

совершенно реально увидеть ретикулярную нервную систему и доказать правоту оригинальной гипотезы К. Гольджи о возможности цитоплазматической, синцитиальной связи между собой.

А. С. Догель впервые с помощью обширного материала получил абсолютные доказательства ретикулярной теории и ее правомерность наряду с нейронной теорией С. Рамон-и-Кахала [4, 9,10].

Величие достижений А. С. Догеля отмечает знаменитый бельгийский нейрогистолог В. Гехухтен: «Наиболее убедительным сторонником существования анастомозов между протоплазматическими отростками, без сомнения является А. С. Догель, профессор гистологии Томского университета».

Вероятно, противоречие между нейронной и ретикулярной теориями и возможность их совместного существования можно считать завершенным. Обе теории имеют право на самостоятельное существование благодаря выдающимся достижениям великого нейрогистолога А. С. Догеля. Обе теории можно объединить в синапто-синцитиальную концепцию организации нервной системы.

Большое внимание А. С. Догель уделил сетчатке глаза человека. Впервые в мировой литературе он описал выполненные исследования на тотальных плоскостных препаратах сетчатки с помощью метиленового синего, который избирательно и не одновременно окрашивает различные слои и виды нейронов. Благодаря этому А. С. Догель изучил и описал тончайшее строение последовательно всех слоев сетчатки, выявил взаимоотношение между нейронами в слоях и между слоями (рис. 4) [10]

Свои описания А. С. Догель документировал изумительной красоты и точности рисунками, представляющими не только огромную научную, но и художественную ценность [4, 11].

Большое значение для исследований нервной системы сыграло прижизненное окрашивание ее метиленовой синью. Этот метод разработан А. С. Догелем и доведен им до высокой степени совершенства. Он широко используется и в настоящее время не только в странах СНГ, но и за границей.

Стремясь подтвердить убедительность прекрасных картин А. С. Догеля О. С. Сотников и И. И. Марков в экспериментах на живых нейронах ЦНС и воспроизвести предполагаемые

им процессы объединения многих нейронов в ретикулум, использовали методику культивирования центральных нейронов окологлоточных ганглиев моллюска. Регистрировали с помощью фазово-контрастной микроскопии (рис. 4). Выявлено, что при росте отростков регенерирующих нейронов межнейронные синцитиальные цитоплазматические связи (анастомозы) формируются не как исключение, а постоянно и закономерно как естественное и обязательное правило [12].

Есть основания считать, что нейроны обладают способностью создавать синцитиальные связи, об этом свидетельствуют многочисленные находки синцитиев у беспозвоночных (J. A. C. Nicol, 1948; J. N. Carr, P. H. Taghert, 1988). В Лаборатории функциональной морфологии и физиологии морфологическими методами продемонстрирована реальность существования синцитиальной цитоплазматической межнейронной связи в периферической вегетативной нервной системе, гиппокампе, коре большого мозга (рис. 5) [13—14].

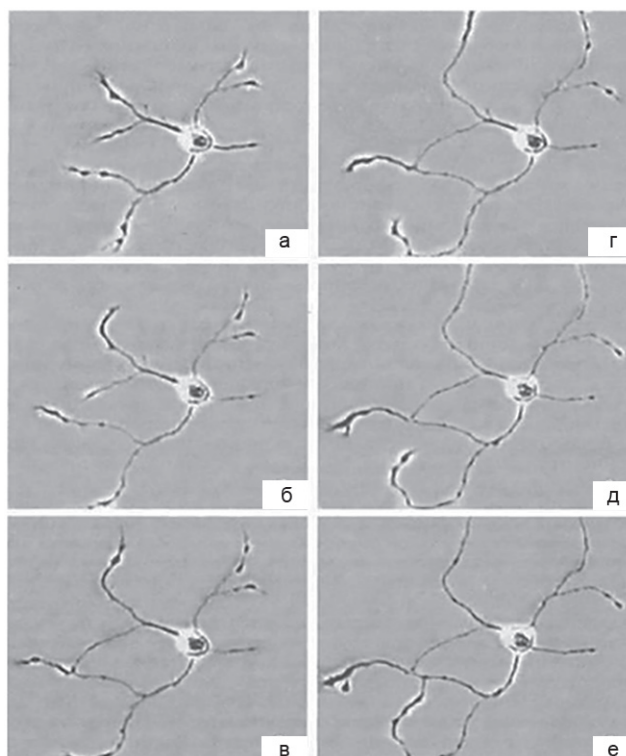


Рис. 4. Механизм образования межклеточного анастомоза при слиянии конусов роста «конец в конец»: а—в — динамика процесса; г — схема формирования нейрофибрилярного «аксиального тяжа» комиссуры; д, е — динамика образования кольцевого цитоплазматического анастомоза [12]

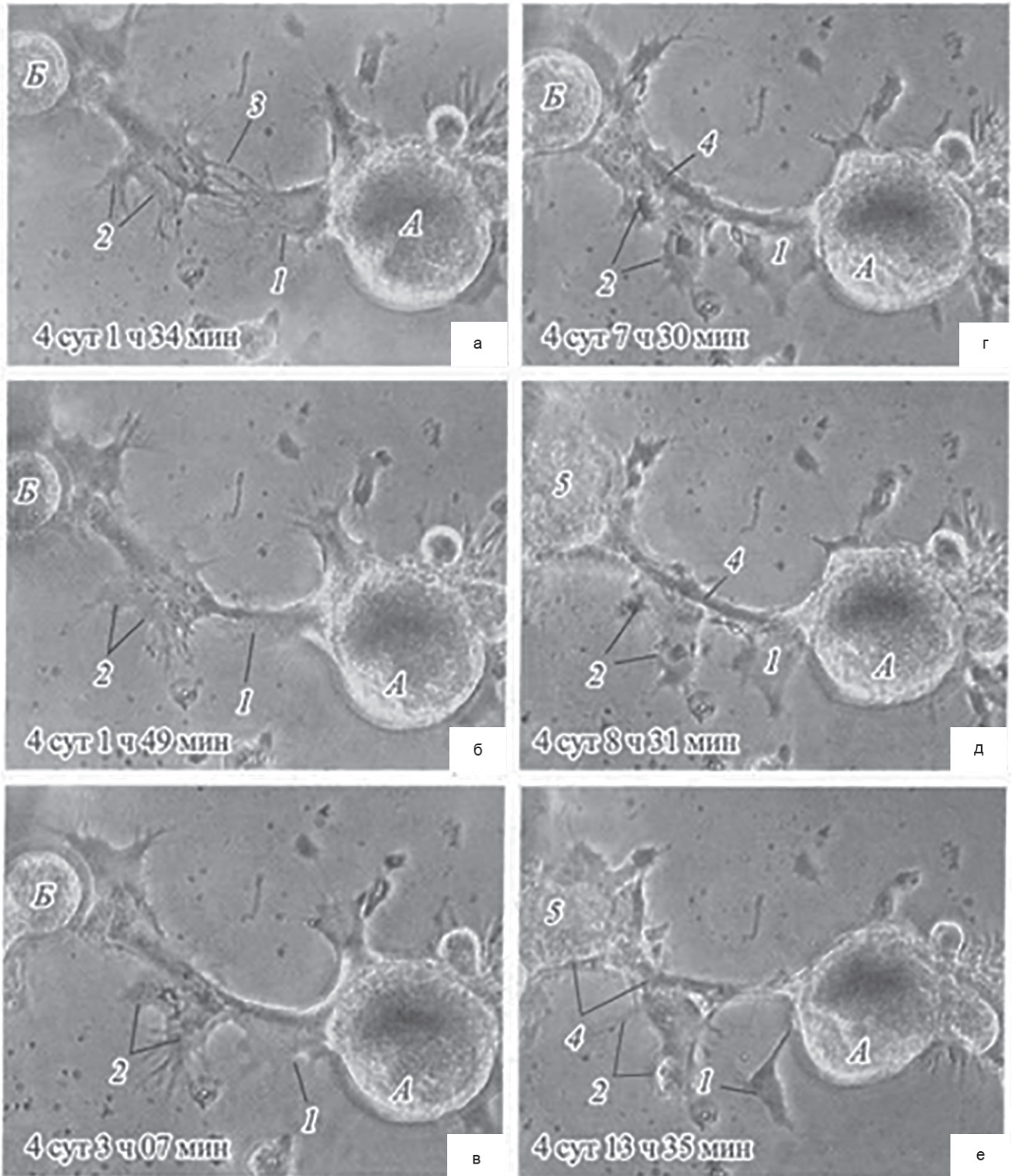


Рис. 5. Динамика формирования синцитиальной связи между отростками нейронов моллюска *Lymnaea stagnalis* в культуре ткани: а—е — стадии образования синцития (время — от начала культивирования). А, Б — нейроны, формирующие синцитий: 1 — отросток нейрона; 2 — ламеллярный отросток нейрона Б; 3 — соединенные филоподии конусов роста клеток А и Б перед слиянием их ламеллярных отростков; 4 — формирующаяся единая цитоскелетная аксиальная структура, проникающая в ламеллоподии обеих клеток; 5 — погибший нейрон. Культура ткани, цейтраферная компьютерная видеосъемка. Об. 20 Ph, ок. 10 [4]

В настоящее время нейробиологи наблюдают такие картины гораздо чаще и в мозге, и в периферической нервной системе у нормальных животных и после перенесенных заболеваний. Теперь нейроплазматические анастомозы можно видеть с помощью видеомикроскопов и различных микроскопических методик. При любой трактовке указанных препаратов цитоплазматические комиссуры между нейронами — это реальные структуры, а не мифические артефакты.

Сотрудники Лаборатории функциональной морфологии и физиологии Института физиологии им. И. П. Павлова РАН под руководством О. С. Сотникова в ходе проведения прижизненных исследований установили последовательность образования комиссуральной связи нейронов: постепенное укорочение длины комиссур в результате ретракции слившихся отростков; их впячивание в тела соседних нейронов; сближение и постепенное слияние контактирующих клеток в один двуядерный нейрон (дикарион) [4, 12].

На живых нейронах О. С. Сотникову экспериментально удалось показать в нервных отростках-комиссурах одновременное перемещение аксоплазмы по единому аксону и равномерное увеличение объема тел нейронов.

О. С. Сотников, анализируя фундаментальные работы С. Рамон-и-Кахаля, пришел к выводу, что приведенные данные С. Рамон-и-Кахаля свидетельствуют о том, что синцитиальная сеть (принцип ретикуляризма) является неотделимой частью строения нервной системы и никак не противоречит нейронной теории. Эти две теории вполне совместимы [4, 12, 16].

По мнению О. С. Сотникова, пришло время отредактировать нейронную теорию, дополнить ее научными данными ретикуляризма и сформулировать единую нейронно-ретикулярную концепцию организации нервной системы.

Благодаря видеосъемке О. С. Сотников с учениками показали, что двуядерные нейроны образуются не только путем деления клеток, а также с помощью слияния двух их нервных отростков и/или тел [4, 15].

С помощью кино- и видеоисследований О. С. Сотников с коллегами обнаружили и описали 6 абсолютно убедительных признаков синцитиального слияния нейронов и формирования структур нервной системы в форме ретикуляризма (рис. 6) [4]:

На основании проведенных исследований впервые сформулировано представление о том, что в нервной системе помимо связей химической (синаптической) и электрической (контактной) природы существует еще синцитиальная межнейронная связь.

Основные положения объединенной нейронно-ретикулярной теории:

1) нервный импульс (потенциал действия) в рефлекторной дуге распространяется в одном направлении: от сенсорных окончаний и клеток через вставочные нейроны (спинного и/или головного мозга, вегетативных ганглиев) к двигательным нейронам и по их аксонам к клеткам-мишеням (миоцитам и другим);

2) большинство нейронов связано между собой химическими синапсами, способными только к одностороннему быстрому проведению информации (обеспечивая скорость рефлексов), однако в ряде случаев между ними имеются электрические синапсы с двусторонним проведением потенциалов действия между клетками и образованием между ними функционального синцития и реверберации возбуждения по замкнутым нервным путям в структурах головного мозга (участвуя в процессах научения, памяти и др.);

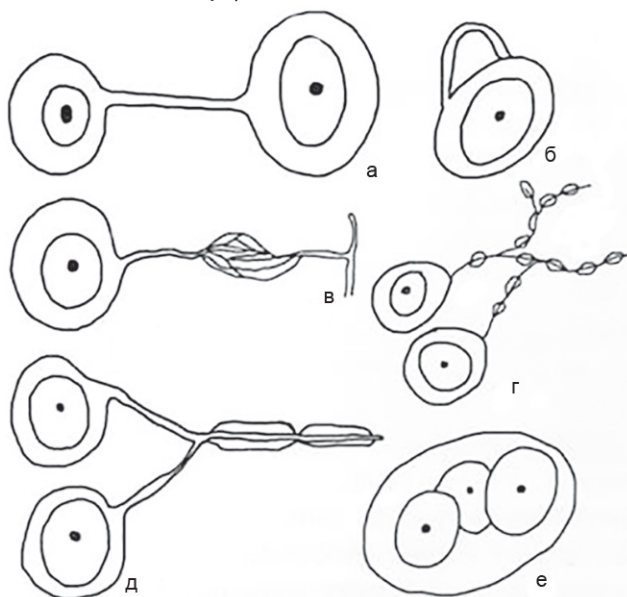


Рис. 6. Варианты синцитиальной связи нервных структур: а — синцитиальная комиссура между двумя нейронами; б — слияние нервного отростка с телом своей же клетки; в — расщепление и слияние отростков псевдоуниполярного нейрона; г — синцитиальное соединение варикозных волокон; д — соединение двух безмиелиновых волокон в один осевой цилиндр миелинового волокна; е — слияние трех одинаковых клеток [4]

3) прижизненные кино- и видеомикроскопические исследования позволили установить наличие нейроплазматических (истинных синцитиальных) связей между нейронами (их телами с образованием многоядерной клетки и общего аксона). В отличие от других синцитиальных клеток (миосимпластов скелетных мышц и др.) многоядерные нейроны могут образовываться и/или разъединяться из или в отдельных(е) одноядерных(е) нейронов(ы) при ряде физиологических или патологических состояниях, обеспечивая устойчивость в работе и пластичность нервных процессов;

4) двоядерные (или более) нейроны могут быть как результатом амитоза, так и их образования путем полного синцитиального слияния отростков (аксонов) и тел двух (или более) нейронов.

Нервная система — это не только рефлексорные дуги, но и ретикулярные синцитиальные сплетения. Ретикулярная концепция расширяет и углубляет нейронную теорию. Поэтому две теории не следует разделять, так как они дополняют друг друга. Целесообразно признать объединенную нейронно-ретикулярную концепцию организации нервной системы [4].

Обе теории правомерны, они не противоречат друг другу, а дополняют их, поэтому они могут быть объединены в единую нейронно-ретикулярную теорию [4, 12, 15].

Контактная информация:

Переверзев Владимир Алексеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.
E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by.

Участие авторов:

Сбор информации и обработка материала: В. А. П., О. С. С., Л. А. Д.

Написание текста: В. А. П., О. С. С., Л. А. Д.

Редактирование: В. А. П., О. С. С., Л. А. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paolicelli R.C., Giulia Bolasco G., Francesca Pagani F. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011; 333 (6048): 1456—8. DOI: 10.1126/science.1202529.
2. Gerlach J. Ueber die Struktur der grauen Substanz des menschlichen grosshirns, vorlaufige mittheilung. *Zentralbl. med. Wiss.* 1872; 10: 273—5.
3. Golgi C. *The neuron doctrine — theory and facts*. Nobel Lecture. 1906. *Nobel lectures Physiology or Medicine*. 1901—1921. Amsterdam: Elsevier Publ. Comp.; 1967: 189—217.
4. Сотников О. С. Объединенная нейронно-ретикулярная теория. СПб.: Наука, 2019. 239 с.

5. Ramon y Cajal S. *Histologie du Systeme Nerveux*. Ramon y Cajal S. *Histologie du Systeme Nerveux De L'Homme et Des Vertebres*. Paris: Ed. A. Maloine. 1911; 2: 378 p.

6. Ramon y Cajal S. *Neuron theory or reticular theory? Objective evidence of the anatomical unity of nerve cells*. Madrid: Inst. Ramon y Cajal. 1954: 144 p.

7. Waldeyer W. *Ueber einigen neuere Forschungen im Gebiete die Anatomie des Central nerven systems*, *Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1891; 70: 1352—6.

8. Sherrington Ch. M. *Double (anridrome) conduction in the central nervous system*. *Proc. R. Soc. (London)*. 1897; 4: 225—8.

9. Dogel A. S. *Histological studies*. Iss. 1. *Proceedings of the Tomsk Society of Naturalists and Doctors*. 1893: 222 c.

10. Dogel A. S. *The structure of retinal nerve cells*. *Izvestia* 99 Imp. AN. 1895; 3(5): 475—90.

11. Логвинов С. В., Некрылов С. А., Рыжов А. И., Малиновская И. С. Первый член-корреспондент Императорской Санкт-Петербургской академии наук в Томском университете: К 150-летию со дня рождения профессора Александра Станиславовича Догеля. *Сибирский медицинский журнал*. 2002; 17 (1—2): 114—8.

12. Сотников О. С., Марков И. И. Концепция ретикулярной организации нервной ткани Александра Догеля. *Морфологические ведомости — Morphological Newsletter*. 2018; 26 (1): 8—19.

13. Nicol J. A. C. *Giant axon of Eudistilia vancouveri (Kinberg)*. *Trans. of the Royal in cell Society of the Canada*. 1948; 42 (3/5): 107—24.

14. Carr J. N., Taghert P. H. *Formation of the transverse nerve in moth embryos. II Stereotyped growth by the axons of identified neuroendocrine neurons*. *Develop. Biol*. 1988; 130 (2): 500—12.

15. Сотников О. С., Давыдова Л. А. Удаленные синцитии анастомозов смежных нейронов. *Успехи современной биологии*. 2021; 141 (4): 382—9.

16. Сотников О. С. К дискуссии о синаптической связи в нервной системе. *Морфология*. 2010; 137 (3): 76—83.

REFERENCES

1. Paolicelli R.C., Giulia Bolasco G., Francesca Pagani F. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011; 333 (6048): 1456—8. DOI: 10.1126/science.1202529.
2. Gerlach J. Ueber die Struktur der grauen Substanz des menschlichen grosshirns, vorlaufige mittheilung. *Zentralbl. med. Wiss.* 1872; 10: 273—5.
3. Golgi C. *The neuron doctrine — theory and facts*. Nobel Lecture. 1906. *Nobel lectures Physiology or Medicine*. 1901—1921. Amsterdam: Elsevier Publ. Comp.; 1967: 189—217.
4. Sotnikov O. S. *Unified neural-reticular theory*. Saint Petersburg: Nauka, 2019. 239 p. [(in Russian)]
5. Ramon y Cajal S. *Histologie du Systeme Nerveux*. Ramon y Cajal S. *Histologie du Systeme Nerveux De L'Homme et Des Vertebres*. Paris: Ed. A. Maloine. 1911; 2: 378 p.
6. Ramon y Cajal S. *Neuron theory or reticular theory? Objective evidence of the anatomical unity of nerve cells*. Madrid: Inst. Ramon y Cajal. 1954: 144 p.

7. Waldeyer W. Ueber einigen neuere Forschungen im Gebiete die Anatomie des Central nerven systems, *Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1891; 70: 1352— 6.

8. Sherrington Ch. M. Doubl (anridrome) conduction in the central nervous system. *Proc. R. Soc. (London)*. 1897; 4: 225—8.

9. Dogel A. S. *Histological studies. Iss. 1. Proceedings of the Tomsk Society of Naturalists and Doctors*. 1893: 222 с.

10. Dogel A. S. *The structure of retinal nerve cells. Izvestia 99 Imp. AN*. 1895; 3(5): 475—90.

11. Logvinov S. V., Nekrylov S. A., Ryzhov A. I., Malinovskaya I. S. *The first corresponding member of the Imperial St. Petersburg Academy of Sciences at Tomsk University: On the 150th anniversary of the birth of Professor Alexander Stanislavovich Dogel. Siberian Medical Journal*. 2002; 17 (1—2): 114—8. [(in Russian)]

12. Sotnikov O. S., Markov I. I. *The concept of the reticular organization of the nervous tissue of Alexander Dogel. Morphological Newsletter*. 2018; 26 (1): 8—19. [(in Russian)]

13. Nicol J. A. C. *Giant axon of Eudistilia vancouveri (Kinberg). Trans. of the Royal in cell Society of the Canada*. 1948; 42 (3/5): 107—24.

14. Carr J. N., Taghert P. H. *Formation of the transverse nerve in moth embryos. II Stereotyped growth by the axons of identified neuroendocrine neurons . Develop. Biol*. 1988; 130 (2): 500—12.

15. Sotnikov O. S., Davydova L. A. *Remote syncytia of anastomoses of adjacent neurons. The successes of modern biology*. 2021; 141 (4): 382—9. [(in Russian)]

16. Sotnikov O. S. *On the discussion of synaptic communication in the nervous system. Morphology*. 2010; 137 (3): 76—83. [(in Russian)]

Поступила 25.01.2023.

Принята к печати 21.02.2023.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Скрипленок Т. Н., Мохорт Т. В. Сезонная обеспеченность витамином D беременных с сахарным диабетом 1-го типа и их новорожденных

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Скрипко И. Т. и соавт. Доступность антиретровирусной терапии и смертность от СПИДа в Беларуси

Фундаментальные исследования — медицине

- ✓ Студеникина Т. М., Прибушеня О. В. Процессы органо- и гистогенеза желудка и кишечника в пренатальном периоде онтогенеза человека

Медицинское право

- ✓ Красный С. А., Абламейко М. С. Искусственный интеллект в электронном здравоохранении: медицинско-правовые аспекты

Обмен опытом

- ✓ Сорока Н. Ф. и соавт. Недифференцированный артрит и инфекция *Mycoplasma pneumoniae*

¹Д. Т. ТАРЕНДЬ, ²С. А. ЛЮБЕЦКИЙ, ¹В. Б. РИМАШЕВСКИЙ

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КОНКРЕМЕНТОВ В МОЧЕТОЧНИКЕ

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

Изложены современные подходы к диагностике конкрементов в мочеточнике с позиции наибольшей рациональности и рентгенологической безопасности. Описаны преимущества выполнения компьютерной томографии, методики получения дополнительной информации и характеристик конкремента, необходимые для планирования хирургического лечения.

Ключевые слова: конкременты в мочеточнике, диагностика, компьютерная томография.

The article presents modern approaches to the diagnosis of ureteral calculi from the standpoint of the greatest rationality and radiological safety. The advantages of performing computed tomography, methods for obtaining additional information and characteristics of the calculus necessary for planning surgical treatment are described.

Key words: ureteral stones, diagnostics, computed tomography.

HEALTHCARE. 2023; 5: 33—39.

METHODS OF INSTRUMENTAL DIAGNOSIS OF URETERAL STONES

D. T. Tarend, S. A. Liubetski, V. B. Rymasheuski

Мочекаменная болезнь является распространенным заболеванием, доля пациентов с данным заболеванием во всем мире составляет около 3 %. У большинства пациентов мочекаменная болезнь выявляется в трудоспособном возрасте [1].

С развитием и совершенствованием минимально инвазивных технологий меняются хирургические подходы к извлечению пациентов от конкрементов. Возможность использования новых методик требует особого внимания к проведению качественной диагностики. Так, информация лишь о наличии конкремента в полостной системе почки или мочеточника и его размер являются недостаточными для принятия окончательного решения в выборе хирургической тактики.

С появлением новых методов диагностика мочекаменной болезни также претерпевает некоторые изменения.

Скрининговым методом при поступлении в приемное отделение и наличии у пациента жалоб, характерных для почечной колики, является ультразвуковое исследование почек, мочеточников и мочевого пузыря. Чувствительность и специфичность данного метода, по данным разных авторов, составляет от 76 до 87 % и от 78 до 83 % соответственно [2]. Однако при ультразвуковом исследовании сложно проследить мочеточники на всем протяжении, что не позволяет в 12—44 % случаев установить наличие конкремента в данном отделе мочевых путей [3].

В случае подозрения на наличие конкремента в мочевыводящих путях — расширение полостной системы почки и мочеточника, наличие эхо-положительной тени, следующим этапом диагностики становятся рентгенологические методы.

Традиционно рентгенологическими не инвазивными инструментальными методами диагностики мочекаменной болезни являются обзорная и экскреторная урография. Выполнение данного исследования имеет свои ограничения и не всегда помогает в дифференциальной диагностике. Наличие газа в кишечнике, экстраренальные кальцинаты и флеболиты, отсутствие кальция в составе некоторых конкрементов вносят свои ограничения и затрудняют диагностику. Чувствительность обзорной рентгенографии брюшной полости для выявления мочевых камней составляет от 48 до 63 % [4]. Наличие «рентген-негативного» конкремента требует выполнения экскреторной урографии с целью установления расположения конкремента по косвенным признакам — дефект наполнения в полостной системе либо стаз контраста над вклиненным камнем. Экскреторная урография требует длительного времени для выполнения процедуры и больше подходит для плановых ситуаций, в то время как при поступлении пациента в приемное отделение требуется быстрое принятие решения. Комбинирование ультразвукового исследования с выполнением урографии имеет чувствительность 97 % и специфичность 59 % [2, 5]. Таким образом, данное исследование

не всегда отвечает на ключевые вопросы при постановке диагноза, имеет значительные ограничения, зачастую требует проведения дополнительных исследований лишь увеличивая суммарную лучевую нагрузку на организм пациента.

Современные стандарты обследования пациентов с почечной коликой предлагают использование ультразвукового метода обследования для выявления прямых или косвенных признаков наличия конкремента в мочевых путях. При наличии подозрений следующий шаг в диагностике — компьютерная томография (КТ), которая в настоящее время является золотым стандартом обследования пациентов с мочекаменной болезнью (уровень доказательности — 1а, степень рекомендаций — сильная). В случае планирования КТ выполнение обзорной урографии не рекомендуется [6].

Впервые компьютерный томограф был использован в больнице Лондона 1 октября 1971 г. Г. Хаунсфилдом для сканирования кист головного мозга. Благодаря большому вкладу в развитие КТ именем данного ученого названы единицы плотности. Единица Хаунсфилда (HU) — это относительное количественное измерение плотности, используемое радиологами при интерпретации изображений. Коэффициент поглощения/ослабления излучения в ткани используется при проведении КТ-реконструкции для получения изображения в грациях серого. Физическая плотность ткани пропорциональна поглощению/ослаблению рентгеновского луча. Вода (при стандартной температуре и давлении) произвольно определяется как нулевое значение Хаунсфилда, воздух — 1000 HU, а верхние пределы могут достигать 2000 HU для плотных костей и более 3000 HU для металлов, таких как сталь [7].

Доза при КТ весьма значительна, поэтому появились различные протоколы для снижения лучевой нагрузки при проведении исследования. Основным принцип, которым должен руководствоваться врач-диагност при выполнении поставленной задачи носит сокращенное название ALARA (аббревиатура от «as low as reasonably achievable» — настолько низко, насколько это практически достижимо), сформулированный в 1954 г. Международной комиссией по радиологической защите [8]. С целью снижения лучевой нагрузки рекомендовано проводить низкодозовую КТ пациентам с подозрением на уролитиаз по данным ультразвукового исследования [9].

Однако необходимо учитывать тот факт, что значения плотности конкремента (HU) будут значительно отличаться при КТ-сканировании, выполненном с модуляцией напряжения трубки от значений с использованием стандартного напряжения. Доказано, что снижение напряжения при низкодозовом КТ-сканировании, ведет к увеличению плотности конкремента [10]. Данное утверждение основано на физических принципах метода.

С развитием цифровых технологий и программного обеспечения КТ появилась возможность просмотра изображения в различных плоскостях с построением трехмерного изображения, что, несомненно, повышает качество диагностики.

Доказано, что размер и объем камня, его расположение, значение плотности в единицах Хаунсфилда, расстояние от кожи пациента до камня являются значимыми предикторами полного избавления пациента от камня (stone-free rate) при выполнении хирургического вмешательства. Эти ценные данные можно легко получить при выполнении КТ.

Определение плотности конкремента. Оптимальная методика расчета рентгеноплотности камня при компьютерной томографии до сих пор окончательно не определена. Существует несколько способов [11].

Первый способ подразумевает определение плотности с помощью специального электронного штангенциркуля: на аксиальном скане с наибольшим размером конкремента выделяется область без учета прилегающих мягких тканей (рис. 1).

Вторая методика заключается в измерении плотности на скане с максимальным линейным измерением камня в трех неперекрывающихся областях интереса. Средняя плотность определяется как средняя арифметическая полученных значений (рис. 2).

Согласно третьей методике, предложенной A. R. El-Nahas и соав. для измерения плотности камня, определяются три осевые плоскости: одна проксимально, одна посередине и одна дистально около нижнего конца. На каждой плоскости выделяется интересующая область меньше, чем сам конкремент; измеряется значение плотности в каждой выбранной плоскости и рассчитывается среднее значение (рис. 3) [12].

Расстояние от кожи пациента до камня рассчитывается путем измерения трех расстояний

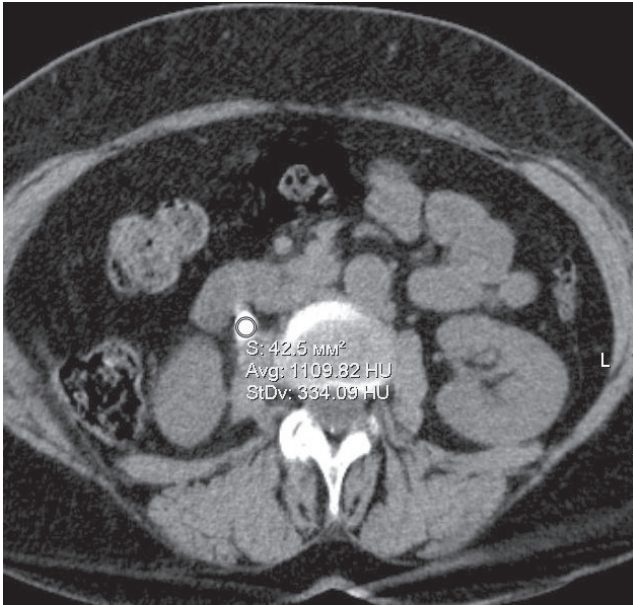


Рис. 1. Определение плотности конкремента с помощью электронного штангенциркуля (средняя плотность выделенной области — 1109 HU)

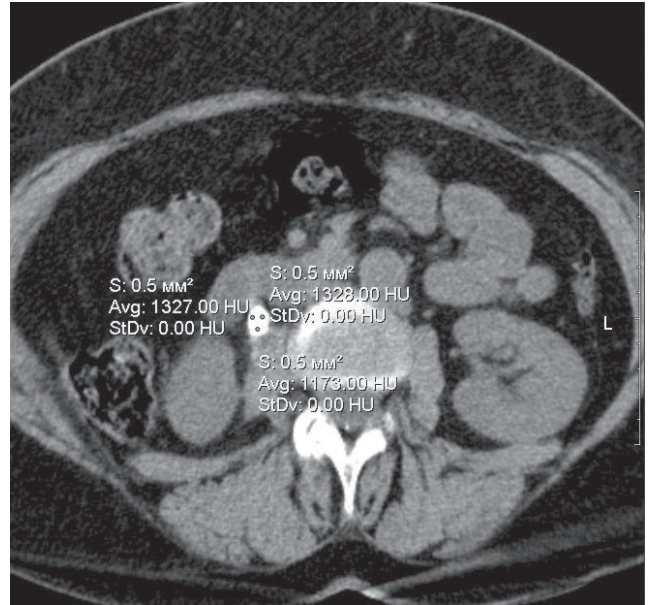


Рис. 2. Определение плотности конкремента в трех неперекрывающихся областях интереса (средняя плотность согласно измерениям — 1276 HU)

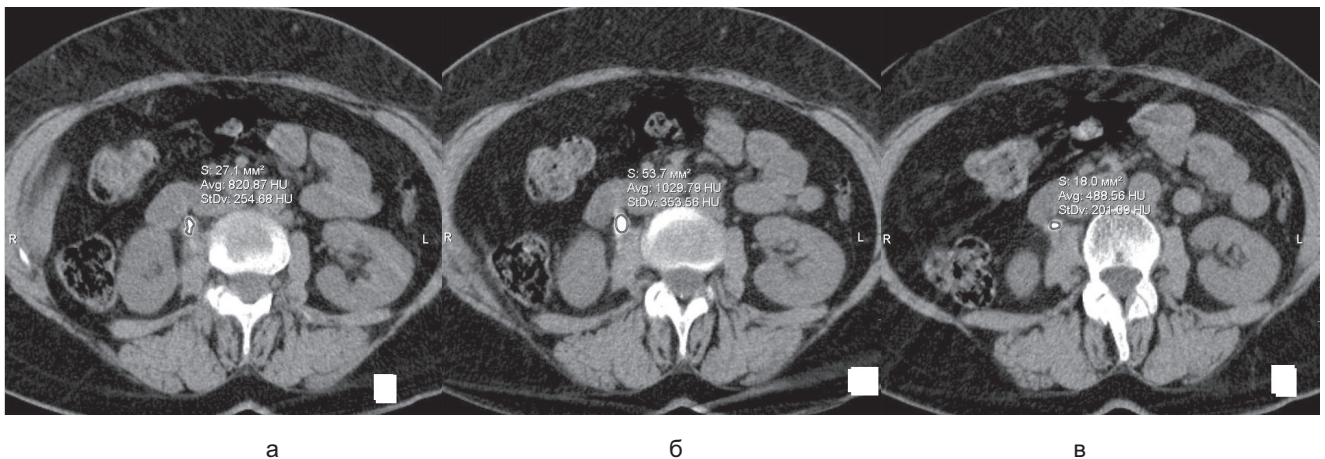


Рис. 3. Определение средней плотности конкремента по трем плоскостям (а — проксимально; б — в средней трети конкремента; в — дистально) с выделением области интереса (средняя плотность — 779 HU)

от центра камня до кожи (0° , 45° и 90°) с помощью радиографических штангенциркулей на аксиальных сканах (рис. 4).

К сожалению, в мире увеличивается количество людей с ожирением. На фоне метаболических нарушений зачастую возникает мочекаменная болезнь. С каждым годом появляются новые публикации относительно определения предикторов успешности выполнения оперативного лечения у людей с избыточной массой тела. Метод измерения количества абдоминального жира описан Т. Yoshizumi еще в 1999 г. Площадь подкожного и висцерального жира стандартно измеряется на скане, выполненном на уровне пупка. Значение радиологической плотности

жира, согласно данным S. Sjostrom и соавт., принято считать от -190 до -30 HU [13, 14].

Имеются сообщения, указывающие на необходимость определения количества жировой клетчатки у пациентов, которым планируется проведение дистанционной литотрипсии (ДЛТ). При ее планировании логично измерить количество жира в области интереса — на уровне ворот почки либо конкремента. В исследовании Н. С. Juan и соавт. установлены пороговые значения основных предикторов успешности выполнения ДЛТ у пациентов с избыточной массой тела, а именно 263 см^2 для общей площади жировой клетчатки, 49 см^2 для пара/периренальной жировой области и 95 см^2 для области

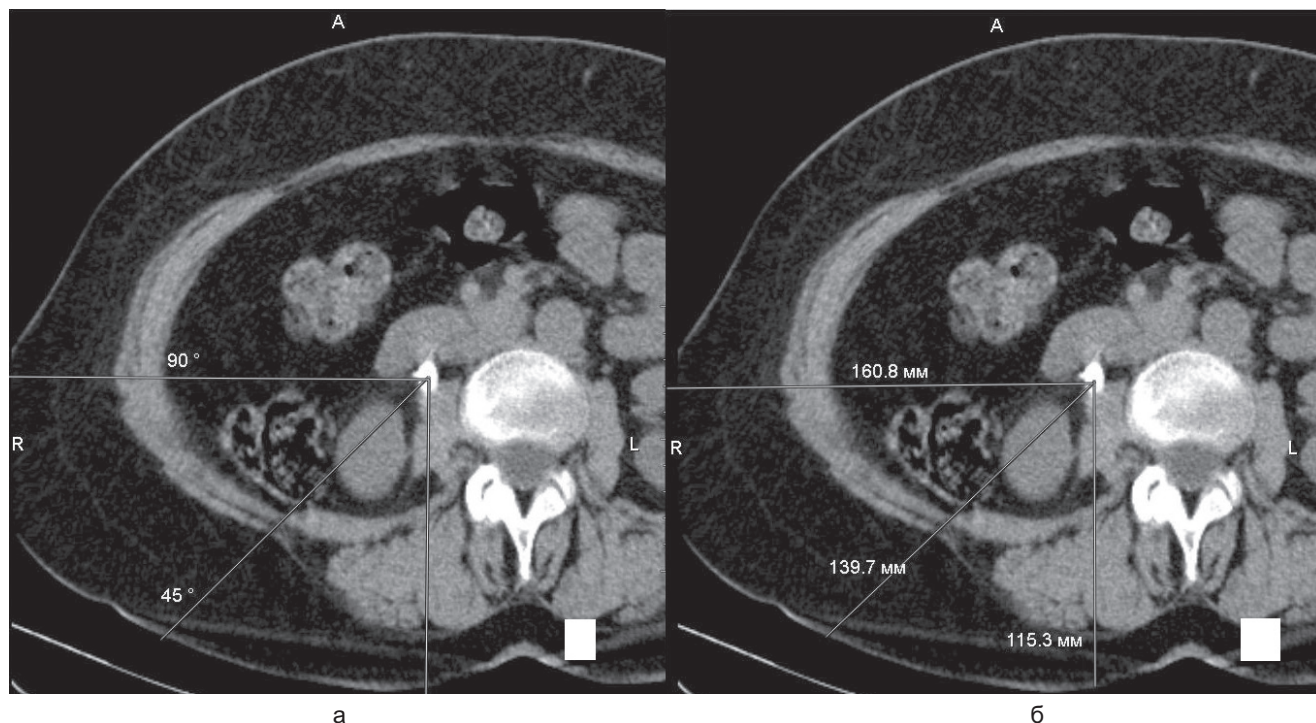


Рис. 4. Определение расстояния от конкремента до поверхности кожи пациента (среднее расстояние — 138,6 мм): а — определение углов с помощью виртуального штангельциркуля; б — определение расстояния до кожи пациента с помощью виртуальной линейки

висцеральной жировой клетчатки [15]. Следует отметить, что измерение количества подкожной жировой клетчатки и окружности живота не имели большой значимости при прогнозировании этого метода лечения по данным исследования.

При длительном нахождении конкремента в мочеточнике возникает воспаление стенки, что создает значительные трудности при хирургическом

лечении. Определение предикторов вклинения камня играет важную роль при планировании операции. Доказана прогностическая ценность измерения радиологической плотности мочеточника ниже стояния конкремента. При увеличении в 4—8 раз во фронтальной плоскости, выделив интересующую область внутри мочеточника, измеряется плотность под и над камнем (рис. 5). Необходимо избегать



Рис. 5. Определение плотности мочеточника дистально относительно расположения конкремента: а — скан КТ пациента с конкрементом в верхней трети мочеточника; б — определение плотности мочеточника

попадания в зону интереса конкремента и окружающей жировой клетчатки. Доказано, вклиненные камни определяются большей плотностью дистальной части мочеточника с пороговым значением 27 НУ на нативной КТ [16].

Определение объема конкремента имеет важную прогностическую ценность в отношении количества фрагментов камня после литотрипсии и, соответственно, успеха лечения. Большинство рекомендаций по выбору тактики оперативного лечения конкрементов учитывают лишь максимальный размер конкремента, что является не совсем правильным. Конкременты, имеющие одинаковый максимальный размер, могут быть различны по конфигурации и измерениям в других проекциях. Так, камни с размерами 8 — 8 — 8 мм и 20 — 5 — 5 мм будут иметь одинаковый объем (265 мм³), однако согласно рекомендациям, подходы к лечению данных конкрементов будут различными. При определении объема конкремента выполняется измерение по длине (l) и ширине (w) в аксиальном срезе при 8-кратном увеличении, а высота (h) измеряется во фронтальной проекции при том же увеличении (рис. 6). Наиболь-

шие значения высоты, ширины или длины в мм используются для определения окончательного объема камня по формуле эллипсоида (мм³), которая рекомендована Европейской ассоциацией урологов:

$$V = \left(\frac{\pi}{6}\right) \cdot l \cdot w \cdot h \text{ или}$$

$$V = \pi \cdot l \cdot w \cdot h \cdot 0,167.$$

Еще одной опцией, ставшей доступной с внедрением в повседневную урологическую практику КТ, является установление состава конкремента по данным анализа рентгенологической плотности [17]. Однако до недавнего времени только камни мочевой кислоты могли быть успешно идентифицированы с их неизменно низким значением НУ, в то время как не было выявлено статистически значимой разницы между НУ различных кальциевых камней. Однако появляются публикации о проведении исследований состава конкремента *in vivo* с помощью двухэнергетической КТ. Данный метод исследования способствует с высокой степенью вероятности установлению уратного и неуратного состава камня (специфичность метода по

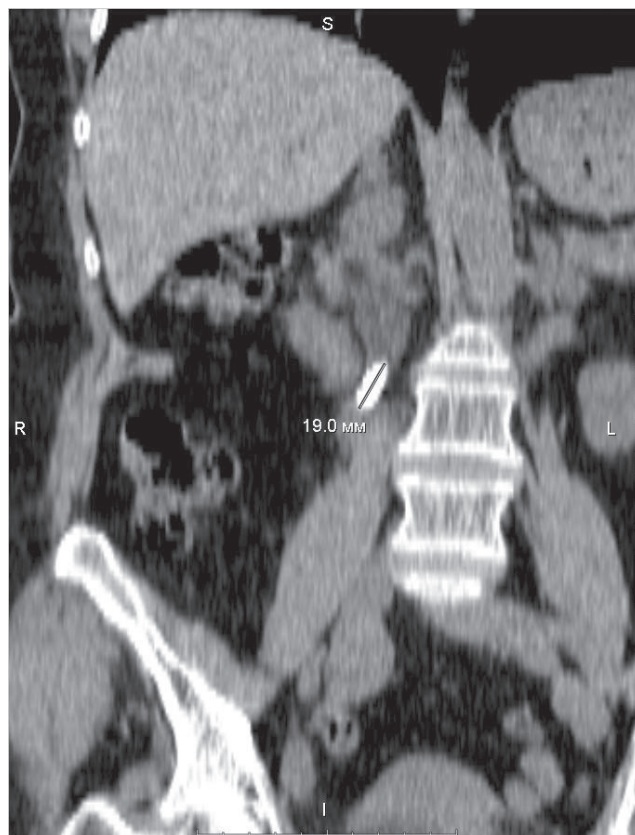
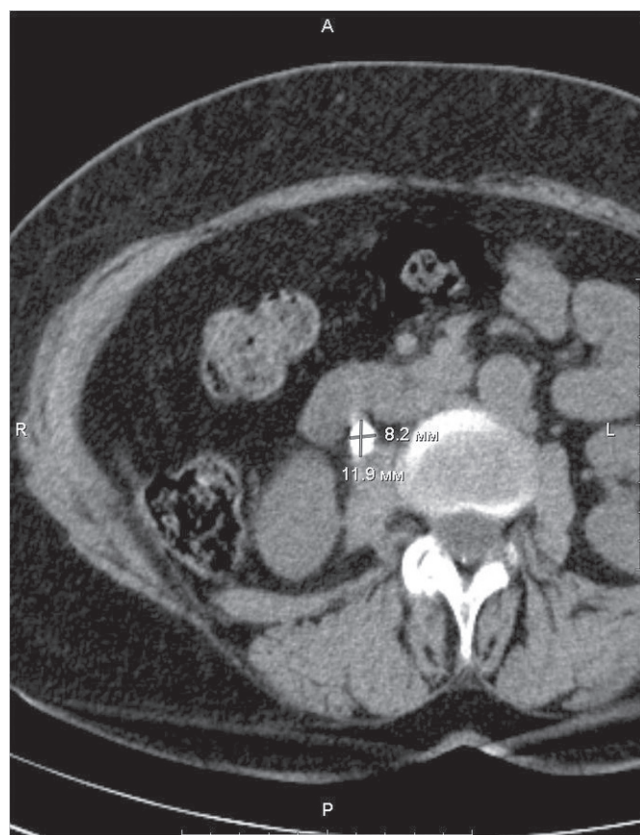


Рис. 6. Определение длины, ширины (а) и высоты (б) конкремента. Согласно расчетам, объем данного конкремента составляет 970 мм³

данным литературы до 98 %), что в дальнейшем позволяет провести литолитическую терапию и избавить пациента от оперативного лечения [18, 19].

Исходя из данных мировой литературы и опыта работы нашей клиники, наиболее оптимальным в настоящее время является следующий алгоритм диагностики камней в мочеточнике: ультразвуковое исследование органов мочевой системы, как доказательство признаков наличия камня в мочеточнике, и следующим этапом — низкодозовая КТ почек и мочеточников, которая позволяет одновременно определить основные характеристики конкремента и спланировать наиболее оптимальное лечение. Такой подход является лучшим с точки зрения доказательности, экономической эффективности и рентгенологической безопасности.

Контактная информация:

Любецкий Сергей Александрович — врач-уролог.
Минская областная клиническая больница.
Агр. гор. Лесной-1, 223040, Минский р-н.
Сл. тел. +375 17 265-21-88.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Т. Т., С. А. Л., В. Б. Р.
Сбор и обработка материала: С. А. Л.
Написание текста: Д. Т. Т., С. А. Л., В. Б. Р.
Редактирование: Д. Т. Т., С. А. Л., В. Б. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Константинова О. В., Шадеркина В. А. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 1: 11—4.
2. Mills L., Morley E. J., Soucy Z. et al. Ultrasound for the diagnosis and management of suspected urolithiasis in the emergency department. *J. Emerg. Med.* 2018; 54 (2): 215—20.
3. Mos C., Holt G., Iuhasz S. et al. The sensitivity of transabdominal ultrasound in the diagnosis of ureterolithiasis. *Med. Ultrason.* 2010; 12: 188—97.
4. Leveridge M., D'Arcy F. T., O'Kane D. et al. Renal colic: current protocols for emergency presentations. *Eur. J. Emerg. Med.* 2016; 23 (1): 2—7.
5. Henderson S. O., Hoffner R. J., Aragona J. L. et al. Bedside emergency department ultrasonography plus radiography of the kidneys, ureters, and bladder vs intravenous pyelography in the evaluation of suspected ureteral colic. *Acad. Emerg. Med.* 1998; 5: 666—71.
6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021; 792—3.
7. Den Otter T. D., Schubert J. Hounsfield Unit. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547721/> (accessed January 2022).
8. Reddy K., Mohammed A., Reeve R., England R. Computed tomography urography: techniques and technology. *Br. J. Hosp. Med.* 2013; 74: 571—6.

9. Turk C., Petrik A., Sarica K. et al. EAU guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur. Urol.* 2016; 69: 468—74.

10. Pan S., Su J. J., Syed J. et al. Reduced dose computed tomography: the effects of voltage reduction on density measurements of urolithiasis. *J. Endourol.* 2019; 33: 682—6.

11. Perks A. E., Schuler T. D., Lee J. et al. Stone attenuation and skin-to-stone distance on computed tomography predicts for stone fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urology*. 2008; 72: 765—9.

12. El-Nahas A. R., El-Assmy A. M., Mansour O. et al. Prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. *Eur. Urol.* 2007; 51: 1688—93.

13. Yoshizumi T., Nakamura T., Yamane M. et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology*. 1999; 211: 283—6.

14. Pareek G., Armenakas N. A., Panagopoulos G. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology*. 2005; 65: 33—6.

15. Juan H. C., Lin H. Y., Chou Y. H. et al. Abdominal fat distribution on computed tomography predicts ureteric calculus fragmentation by shock wave lithotripsy. *Eur. Radiol.* 2012; 22: 1624—30.

16. Tran T. Y., Bamberger J. N., Blum K. A. et al. Predicting the Impacted Ureteral Stone with Computed Tomography. *Urology*. 2019 Aug; 130: 43—7.

17. Motley G., Dalrymple N., Keesling C. et al. Hounsfield unit density in the determination of urinary stone composition. *Urology*. 2001; 58: 170—3.

18. Капанадзе Л. Б., Терновой С. К., Руденко В. И., Серова Н. С. Клиническое значение двухэнергетической рентгеновской компьютерной томографии в диагностике и лечении мочекаменной болезни. *Урология*. 2018; 1: 143—9.

19. Manoharan D., Sharma S., Das C. J. et al. Split bolus dual-energy CT urography after urine dilution: a one-stop shop for detection and characterisation of urolithiasis. *Clin. Radiol.* 2020; 75: 11—8.

REFERENCES

1. Konstantinova O. V., Shaderkina V. A. Epidemiological assessment of urolithiasis in outpatient urological practice. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2015; 1: 11—4. [(in Russian)]
2. Mills L., Morley E. J., Soucy Z. et al. Ultrasound for the diagnosis and management of suspected urolithiasis in the emergency department. *J. Emerg. Med.* 2018; 54 (2): 215—20.
3. Mos C., Holt G., Iuhasz S. et al. The sensitivity of transabdominal ultrasound in the diagnosis of ureterolithiasis. *Med. Ultrason.* 2010; 12: 188—97.
4. Leveridge M., D'Arcy F.T., O'Kane D. et al. Renal colic: current protocols for emergency presentations. *Eur. J. Emerg. Med.* 2016; 23 (1): 2—7.
5. Henderson S. O., Hoffner R. J., Aragona J. L. et al. Bedside emergency department ultrasonography plus radiography of the kidneys, ureters, and bladder vs intravenous pyelography in the evaluation of suspected ureteral colic. *Acad. Emerg. Med.* 1998; 5: 666—71.
6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021; 792—3.

7. Den Otter T. D., Schubert J. Hounsfield Unit. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547721/> (accessed January 2022).
8. Reddy K., Mohammed A., Reeve R., England R. Computed tomography urography: techniques and technology. *Br. J. Hosp. Med.* 2013; 74: 571—6.
9. Turk C., Petrik A., Sarica K. et al. EAU guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur. Urol.* 2016; 69: 468—74.
10. Pan S., Su J. J., Syed J. et al. Reduced dose computed tomography: the effects of voltage reduction on density measurements of urolithiasis. *J. Endourol.* 2019; 33: 682—6.
11. Perks A. E., Schuler T. D., Lee J. et al. Stone attenuation and skin-to-stone distance on computed tomography predicts for stone fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urology.* 2008; 72: 765—9.
12. El-Nahas A. R., El-Assmy A. M., Mansour O. et al. Prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. *Eur. Urol.* 2007; 51: 1688—93.
13. Yoshizumi T., Nakamura T., Yamane M. et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology.* 1999; 211: 283—6.
14. Pareek G., Armenakas N. A., Panagopoulos G. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology.* 2005; 65: 33—6.
15. Juan H. C., Lin H. Y., Chou Y. H. et al. Abdominal fat distribution on computed tomography predicts ureteric calculus fragmentation by shock wave lithotripsy. *Eur. Radiol.* 2012; 22: 1624—30.
16. Tran T. Y., Bamberger J. N., Blum K. A. et al. Predicting the Impacted Ureteral Stone with Computed Tomography. *Urology.* 2019 Aug; 130: 43—7.
17. Motley G., Dalrymple N., Keesling C. et al. Hounsfield unit density in the determination of urinary stone composition. *Urology.* 2001; 58: 170—3.
18. Kapanadze L. B., Ternovoj S. K., Rudenko V. I., Serova N. S. Clinical significance of dual-energy X-ray computed tomography in the diagnosis and treatment of urolithiasis. *Urologija.* 2018; 1: 143—9. *[[in Russian]]*
19. Manoharan D., Sharma S., Das C. J. et al. Split bolus dual-energy CT urography after urine dilution: a one-stop shop for detection and characterisation of urolithiasis. *Clin. Radiol.* 2020; 75: 11—8.

Поступила 09.01.2023.

Принята к печати 30.01.2023.

ПОДПИСКА 2023

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Началась подписка
на журнал “Здравоохранение” на 2-е полугодие 2023 года.

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

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

Подписные индексы:

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

Не забудьте своевременно оформить подписку!



Е. А. СУСЛОВА, Н. А. АРТЕМОВА, Л. В. МИРИЛЕНКО, Д. И. КОЗЛОВСКИЙ

АДАПТИВНАЯ СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IIA—IIIC1 СТАДИЙ

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

Цель исследования. Повысить эффективность лечения пациенток, страдающих раком шейки матки (РШМ) IIA—IIIC1 стадий путем разработки метода адаптивной сочетанной лучевой терапии (СЛТ).

Материал и методы. В исследование включены 224 пациентки с IIA—IIIC1 стадиями РШМ (112 — в основной и 112 — в контрольной группах). Группы сопоставимы по основным клинико-биологическим показателям.

Результаты. Разработан новый метод СЛТ у пациенток с РШМ IIA—IIIC1 стадий, который позволяет достичь статистически значимого улучшения — полного непосредственного эффекта в первичном очаге у 88,4 % (95 % ДИ (81,0—93,7)) пациенток, что в 1,6 раза больше, чем при лечении стандартным методом у 53,6 % (95 % ДИ (43,9—63,1)) ($p < 0,001$). Благодаря применению метода адаптивной СЛТ удалось снизить тяжесть поздних лучевых осложнений: 0 (0 %, 95 % ДИ (0,0—11,2)) против 12 (27,3 %, 95 % ДИ (15,0—42,8 %)) случаев GIII—GIV в контрольной группе после завершения ЛТ по стандартному методу ($p = 0,004$). Получены клинически значимые различия в сравнении со стандартным методом в уровнях: 4-летней общей выживаемости — 74,5 % (SE 4,2 %) против 65,2 % (SE 4,5 %) ($p = 0,13$), 4-летней скорректированной выживаемости — 77,3 % (SE 4,0 %) против 66,0 % (SE 4,5 %) ($p = 0,066$), 4-летней бессобытийной выживаемости — 69,0 % (SE 4,5 %) против 48,2 % (SE 4,7 %) ($p < 0,001$).

Заключение. Разработан метод адаптивной СЛТ, который увеличил эффективность лечения у пациенток, страдающих РШМ IIA—IIIC1 стадий.

Ключевые слова: рак шейки матки, 3D-планирование, адаптивная сочетанная лучевая терапия.

Objective. To increase the efficiency of treatment of patients with cervical cancer stages IIA—IIIC1 by developing the method of adaptive combined radiation therapy.

Materials and methods. The study included 224 patients with IIA—IIIC1 stages of cervical cancer (112 in main and 112 in control group). The groups were comparable in terms of the main clinical and biological parameters.

Results. A new method of adaptive combined radiation therapy (CRT) has been developed in patients with stage IIA—IIIC1 of cervical cancer, what allows achieving a statistically significant improvement in the total immediate effect in the primary focus — in 88,4 % (95 % CI 81,0—93,7 %) patients, what is 1,6 times more than in case of using the standard treatment — in 53,6 % (95 % CI 43,9—63,1 %) ($p < 0,001$). Thanks to the use of the adaptive CRT method it was possible to reduce the severity of late radiation complications: 0 (0 %, 95 % CI 0,0—11,2 %) versus 12 (27,3 %, 95 % CI 15,0—42,8 %) cases G3—G4 in the control group after completion of RT according to the standard method ($p = 0,004$). Clinically significant differences were obtained comparing with the standard method in the following levels: 4-year overall survival — 74,5 % (SE 4,2 %) vs. 65,2 % (SE 4,5 %) ($p = 0,13$), 4-year adjusted survival — 77,3 % (SE 4,0 %) vs. 66,0 % (SE 4,5 %) ($p = 0,066$), 4-year event-free survival — 69,0 % (SE 4,5 %) vs. 48,2 % (SE 4,7 %) ($p < 0,001$).

Conclusion. Thus, the method of adaptive CRT was developed, what increased the effectiveness of treatment in patients suffering from cervical cancer stages IIA—IIIC1.

Key words: cervical cancer, 3D-planning, adaptive combined radiation therapy.

HEALTHCARE. 2023; 5: 40—47.

ADAPTIVE COMBINED RADIATION THERAPY STAGE IIA—IIIC1 CERVICAL CANCER

E. A. Suslova, N. A. Artemova, L. V. Mirilenko, D. I. Kozlovsky

Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин всего мира, в том числе и в Республике Беларусь. Так, заболеваемость данной патологией в 2019 г. в республике составила 19,5 на 100 000 трудоспособного населения [1].

Согласно алгоритмам диагностики и лечения злокачественных новообразований, утвержден-

ным Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018, основным методом лечения пациенток с IB2—IVA стадиями РШМ является одновременная химиолучевая терапия с использованием сочетанной лучевой терапии (СЛТ) — дистанционной и внутрисполостной [2]. Замена внутрисполостной брахитерапии (ВБТ) современными методиками дистанционной лучевой

терапии (IMRT, SBRT) приводит к снижению результатов лечения РШМ на 12 %, что обуславливает использование внутрисполостного компонента лечения как одного из основных и определяет направление научного поиска [3, 4].

Классическая 2D ВБТ основана на Манчестерской методике, в которой аппликатор состоит из двух частей: внутриматочной и влагалищной, соединенных вместе [5]. Расчет дозы проводится по двум рентгеновским снимкам, выполненным в ортогональной или изоцентрической реконструкции. Доза предписывается на фиксированную точку А, которая используется независимо от формы и размера опухоли [6]. Однако использование стандартных методик не всегда позволяет достичь значительных клинических успехов в лечении РШМ: смертность от РШМ в 2019 г. составила 6,5 на 100 000 женского населения [1].

Исследования проводятся по совершенствованию как дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), так и внутрисполостной. Изначально в ДЛТ было применение полей сложной конфигурации, формирующих блоков [7, 8]. Что касается контактной лучевой терапии (КЛТ), проведены исследования по оценке преимуществ с использованием излучения различной мощностью дозы, различных видов аппликаторов для проведения брахитерапии [9, 10]. Продолжающиеся исследования направлены на поиск методик, позволяющих подвести необходимую дозу на опухоль и при этом снизить частоту и степень тяжести лучевых реакций и осложнений со стороны здоровых органов и тканей, тем самым увеличить местный контроль и улучшить клиническую эффективность лечения РШМ. Это и стало целью нашего исследования — повысить эффективность лечения пациенток, страдающих РШМ IIA—IIIC1 стадий, путем разработки метода адаптивной СЛТ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные 224 пациенток, которым на базе радиологического отделения № 3 РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова проведено лучевое лечение по радикальной программе по поводу морфологически подтвержденного РШМ IIA—IIIC1 стадий (FIGO 2021 г.). Пациенток разделили на две группы — основную и контрольную, по 112 человек в каждой. Их сопоставили по основным клинико-биологическим параметрам.

Медиана возраста составила 48 лет в основной группе и 49 лет — в контрольной. Большая часть пациенток в основной и контрольной группах имели наиболее распространенную IIIC1 стадию РШМ — 53 (47,3 %) и 63 (56,3 %) соответственно ($p = 0,23$). IIIB стадия была у 18 (16,1 %) пациенток основной группы и у 19 (16,9 %) контрольной, IIB — у 38 (33,9 %) и 28 (25,0 %), IIA — у 3 (2,7 %) и 2 (1,8 %) пациенток соответственно.

Пациентки контрольной группы получали лечение с использованием стандартной СЛТ. На первом этапе проводилась ДЛТ на область малого таза (первичного опухолевого очага и зоны регионарного лимфогенного метастазирования) с последующей КЛТ — стандартной ВБТ. Для предлучевой подготовки ДЛТ выполнялась компьютерная томография органов малого таза и брюшной полости. Во время дозиметрического планирования проводилось контурирование с обязательным определением мишени (клинический объем облучения высокого риска — СТВ-НР), критических органов. Планирование ДЛТ осуществлялось на планирующей системе в условиях 3D-объемного планирования. Пациенткам с метастатическим поражением общих подвздошных лимфоузлов (ЛУ) проводилось одновременное облучение малого таза и зоны парааортальных лимфоузлов разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 44—50 Гр.

При отсутствии противопоказаний, тяжелых сопутствующих заболеваний, согласия пациентки на протяжении всего курса ДЛТ в качестве радиосенсибилизирующего средства использовали цисплатин в дозе 40 мг/м² 1 раз в неделю (4—6 введений).

После завершения ДЛТ приступали ко второму этапу лечения — КЛТ. При проведении КЛТ под внутривенным обезболиванием в полость матки устанавливали эндостат для ВБТ. Использовали рентген-топометрию по IВU. Точка дозирования — точка А (зона парацервикального треугольника). Она определена как точка, лежащая на 2 см выше бокового свода влагалища и на 2 см в сторону от цервикального канала (рис. 1).

Принималось дозовое ограничение на мочевой пузырь и прямую кишку — не более 75 и 70 % от дозы на точку А соответственно. Использовали фракционирование РОД 5 Гр до СОД 25—30 Гр (соответствует эквиваленту 31,5—37,8 Гр).

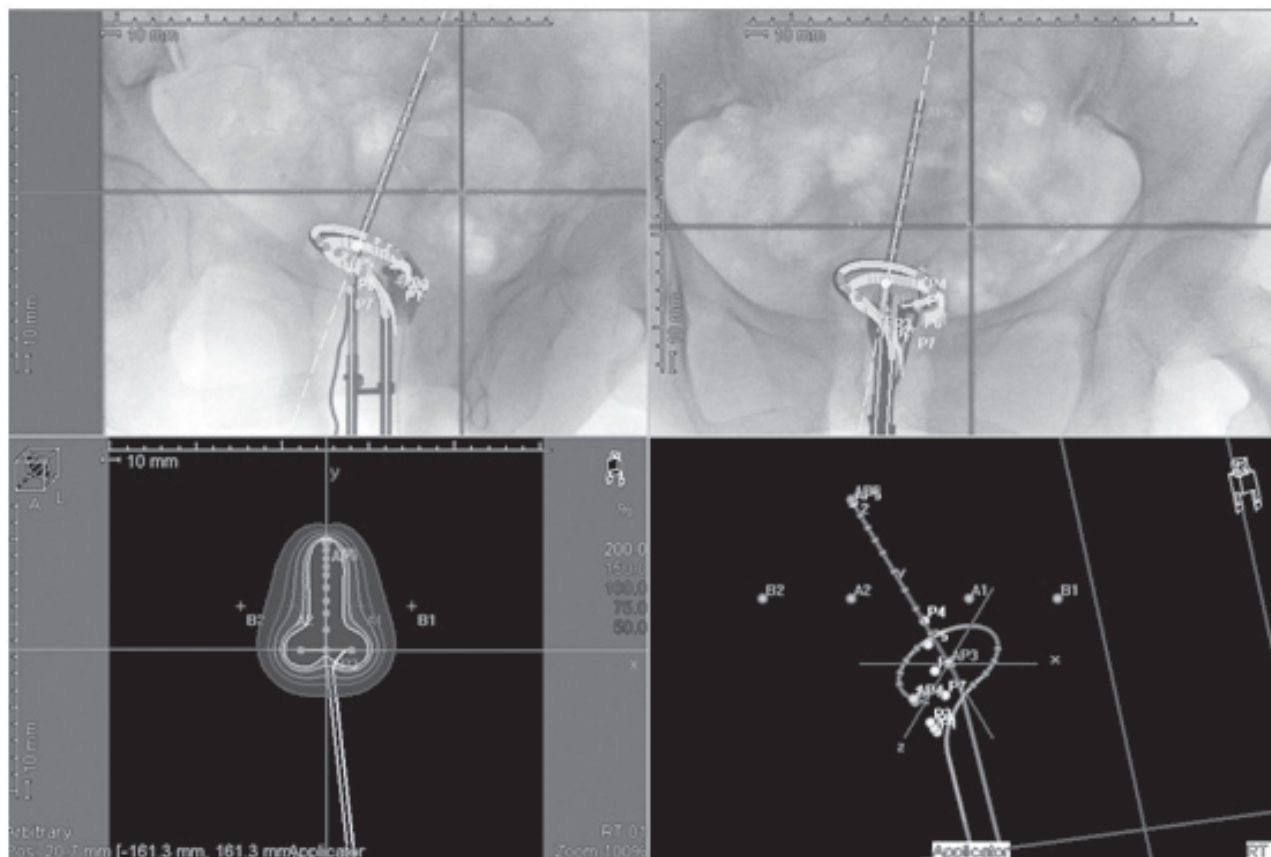


Рис. 1. Дозовое распределение при планировании по рентгеновским снимкам с предписанием дозы на точку А

Пациентки основной группы получали лечение с использованием разработанного нового метода адаптивной СЛТ РШМ IIA—IIIC1 стадий, отличительной особенностью которого является использование центрального блока при ДЛТ и адаптивной ВБТ [11—13]. ДЛТ проводится на линейном ускорителе электронов в условиях 3D-планирования. Облучение воздействует на область малого таза (первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования), РОД 2 Гр, СОД 44 Гр 5 дней в неделю 1 раз в день (22 фракции). После этого выполняют еще 3 фракции РОД 2 Гр, СОД 6 Гр, с формированием центрального блока 4×8 см с помощью многолепесткового коллиматора на полях 0 и 180° в нижней части поля облучения, что позволяет не только формировать поле облучения соответственно форме опухоли, но и дополнительно защитить окружающие здоровые ткани и особенно участки мочевого пузыря и прямой кишки, наиболее близко прилежащие к шейке матки (рис. 2).

На пораженные ЛУ дополнительно использовали последовательный буст с РОД 2 Гр, до СОД 10 Гр.

Дозиметрическое планирование КЛТ осуществляли с использованием МРТ. При этом под внутривенным обезболиванием в полость матки устанавливали эндостат для внутриволостного облучения, фиксировали его тампоном. После введения метракольпостата в полость матки фиксирующий тампон пропитывали гелем для ультразвуковых исследований для дополнительного контрастирования стенок влагалища с целью выявления инвазии стенок опухоли, а также экзофитного роста опухоли. В мочевой пузырь устанавливали катетер Фолея. Баллон заполняется 7 см³ жидкости (физраствор или раствор фурацилина). Перед проведением МРТ-исследования мочевой пузырь полностью опорожняется и взамен вводится 50 мл физраствора или раствора фурацилина. Далее следует топометрическая МРТ высокого разрешения с получением T2-взвешенных изображений в 3 проекциях: аксиальной, коронарной, сагиттальной. Изображения передаются по электронной сети на планирующую систему дозиметрического планирования сеансов брахитерапии высокой мощностью дозы в режиме реального времени, позволяющую

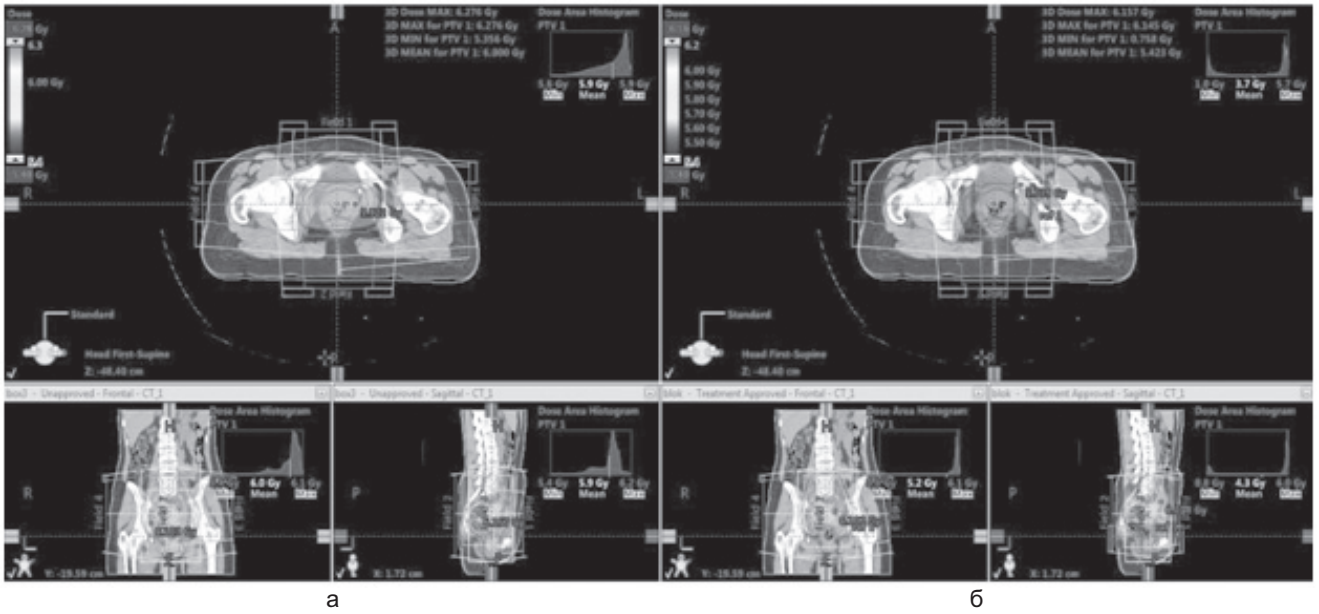


Рис. 2. Дозовое распределение без (а) и с использованием (б) центрального блока из многолепесткового коллиматора при ДЛТ

проводить объемное 3D-планирование. При этом получают четкое изображение остаточной опухоли и критических органов. Следующим этапом проводили визуализацию и реконструкцию аппликатора, оконтуривание мишени облучения и органов риска (мочевой пузырь, прямая и сигмовидная кишка), планирование и расчет сеанса облучения (рис. 3).

Задачей планирования являлся расчет параметров облучения таким образом, чтобы к 90 % клинического объема облучения (CTV-NR (D_{90})) удалось подвести эквивалентную дозу не ниже 85 Гр с учетом двух этапов лечения — ДЛТ и КЛТ, что в свою очередь повышает вероятность безрецидивного лечения основного очага [14, 15]. В качестве дозовых ограничений

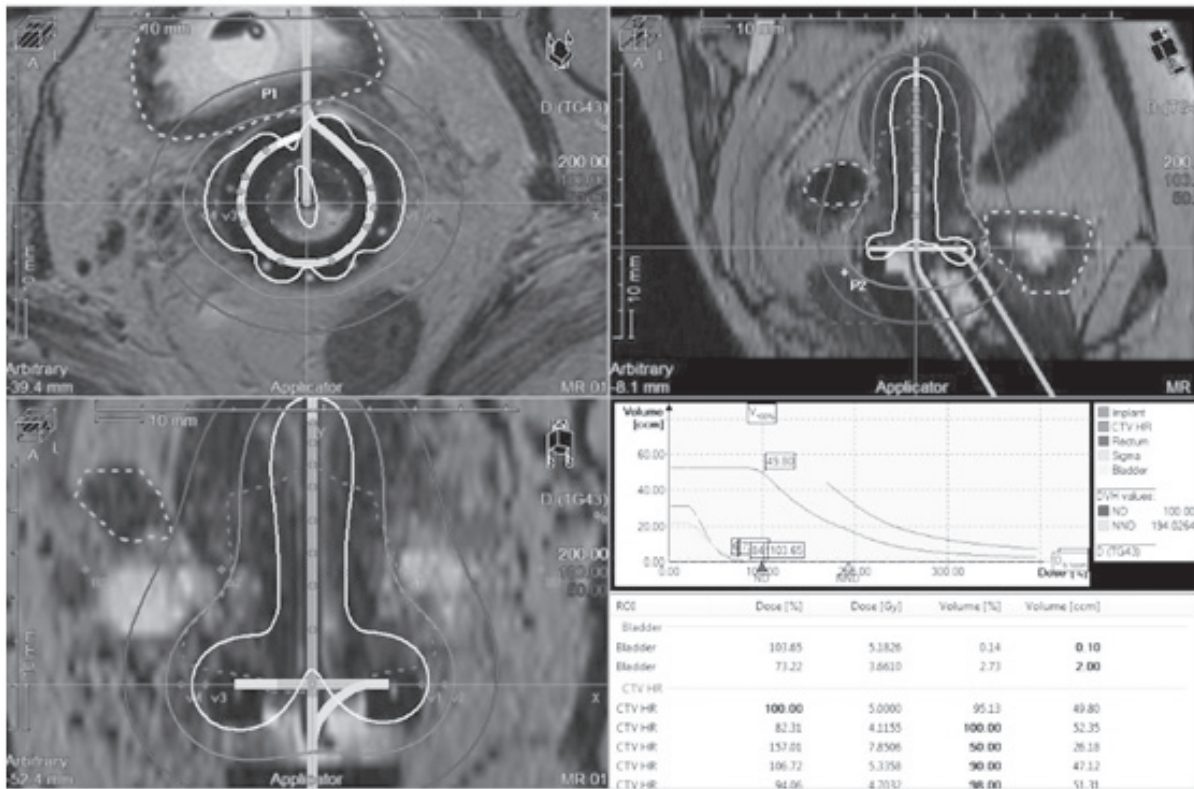


Рис. 3. Дозовое распределение при планировании по МРТ-изображениям

на критические органы для недопущения развития возможных осложнений лучевого лечения принимается рекомендованная эквивалентная доза на 2 см³ критического органа, наиболее близко расположенного к зоне облучения: 75 Гр — для прямой и сигмовидной кишки, 85 Гр — для мочевого пузыря [16, 17]. Расчет дозового распределения начинается со стандартного планирования на точку А с последующей оптимизацией время нахождения источника в конкретной точке аппликатора, проводимой вручную, для получения требуемого дозового распределения с последующей адаптацией дозы в зависимости от объема мишени (остаточной опухоли после завершения ДЛТ) и с учетом дозы на критические органы. Оптимизация дозы проводится на основе МРТ-изображений, при помощи чего стандартные модели подведения дозы видоизменяются в объемную грушевидную изодозу, которая четко соответствует мишени и органам риска во время проведения адаптивной ВБТ. Внутриволостная гамма-терапия осуществляется на гамма-терапевтических аппаратах высокой мощностью дозы РОД 5 Гр, СОД в эквиваленте 31,5—37,8 Гр.

В исследовании проводилась оценка непосредственного объективного эффекта, лучевых осложнений и выживаемости пациенток.

Оценку непосредственного объективного эффекта осуществляли через 8—12 нед после завершения курса СЛТ по результатам общеклинического обследования с гинекологическим осмотром и исследованием цитологических мазков, проведением МРТ органов малого таза (оценка с использованием критериев RECIST).

Лучевые реакции (осложнения) оценивали по критериям с использованием шкалы Радиотерапевтической онкологической группы (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)) [18].

Рассчитана общая, скорректированная и бессобытийная выживаемость (ОВ, СВ, БВ) (событие — недостижение полной регрессии опухоли после ЛТ, рецидив, отдаленные метастазы, смерть от основного заболевания).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы SPSS v.23, STATISTICA 10.0. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ непосредственных результатов лечения у пациенток, страдающих раком шейки матки IIA—IIIC1, включенных в исследование, показал, что полный объективный эффект в первичном очаге в основной группе, в которой лечение проведено по разработанному методу, достигнут у 88,4 % (95 % ДИ (81,0—93,7)) пациенток, что в 1,6 раза больше, чем при лечении стандартным методом — 53,6 % (95 % ДИ (43,9—63,1), $p < 0,001$) (табл. 1).

В табл. 2 представлены данные по достигнутому объективному эффекту в регионарных ЛУ (для пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов). Различия в достигнутом непосредственном эффекте в ЛУ в основной и контрольной группах меньше, чем в местном очаге. Если доля пациенток с полным непосредственным

Таблица 1

Непосредственный эффект в первичном очаге по критерию RECIST в основной и контрольной группах

Непосредственный эффект	Группа	
	основная	контрольная
Полный эффект	99 (88,4%)	60 (53,6%)
Частичный эффект	12 (10,7%)	52 (46,4%)
Стабилизация	1 (0,9%)	0 (0%)

Таблица 2

Непосредственный эффект в регионарных лимфоузлах по критерию RECIS в основной и контрольной группах

Непосредственный эффект	Группа	
	основная	контрольная
Полный эффект	45 (86,5%)	41 (66,1%)
Частичный эффект	6 (11,5%)	20 (32,3%)
Стабилизация	1 (2,0%)	1 (1,6%)
Всего	52 (100%)	62 (100%)

эффектом в первичном очаге в основной группе превышала аналогичный показатель в контрольной группе на 34,8 %, то для ЛУ эта доля выше на 20,4 %, различия статистически значимы ($p = 0,027$).

Суммарный полный непосредственный эффект, включающий полную регрессию в опухоли и ЛУ, в основной группе получен у 85,7 % (95 % ДИ (77,8—91,6)) пациенток, в контрольной группе — у 51,8 % (95 % ДИ (42,2—61,3), $p < 0,001$), что свидетельствует о высокой эффективности разработанного метода.

В то же время у 2 пациенток с отсутствием метастатического поражения ЛУ по данным обследования до лечения (по 1 пациентке в основной (1,7 %) и контрольной (2 %) группах) отмечено прогрессирование в ЛУ.

Ранние лучевые осложнения в основной группе зарегистрированы у 1 пациентки (0,9 %, 95 % ДИ (0,02—4,9)) — острая кишечная непроходимость на почве стриктуры прямой кишки через 52 сут после завершения СЛТ, в контрольной группе — 2 пациентки (1,8 %, 95 % ДИ (0,2—6,3), $p = 1,0$) — ректит G1 и эпителиит G2.

Поздние лучевые осложнения со стороны критических органов оценены спустя 3 мес и более после завершения СЛТ. В основной группе поздние лучевые реакции отмечены у 23 (20,5 %, 95 % ДИ (13,5—29,2)), в контрольной — у 30 пациенток (26,8 %, 95 % ДИ (18,9—36,0 %), $p = 0,35$). Так как некоторые из пациенток имели осложнения сразу со стороны нескольких критических органов, то количество поздних лучевых осложнений составило в основной группе 31, в контрольной — 44 случая. Таким образом, на 1 пациентку основной группы приходилось 0,28 осложнений, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 0,39, что 1,4 раза больше. Среди пациенток, имевших осложнения, на 1 пациентку основной группы приходилось 1,3 осложнения, контрольной — 1,5.

В основной группе в результате проведенной СЛТ по разработанному методу все случаи поздних осложнений (31 случай; 100 %, 95 % ДИ (88,8—100)) относились к I—II (GI—GII) степеням тяжести. Осложнения III—IV степени (GIII—GIV) тяжести отсутствовали — 0 (0 %, 95 % ДИ (0,0—11,2)). В контрольной группе из 44 случаев поздних осложнений — 12 (27,3 %, 95 % ДИ (15,0—42,8)) были GIII—GIV степени тяжести, что статистически значимо ($p = 0,004$) выше, чем в основной группе, где данный показатель

составил 0 %. При этом наиболее часто из тяжелых осложнений встречались осложнения со стороны прямой — 6 (50,0 %), реже — 4 (33,3 %) сигмовидной кишки, 2 (16,7 %) случая тяжелых повреждений относились к мочевому пузырю.

Оценены показатели выживаемости пациенток, страдающих РШМ IIA—IIIC1 стадий. Медиана времени наблюдения за пациентками контрольной группы составила 87,5 мес, основной — 50,4 мес.

На рис. 4 представлена общая (ОВ), скорректированная (СВ) и бессобытийная выживаемость (БВ) пациенток основной и контрольной

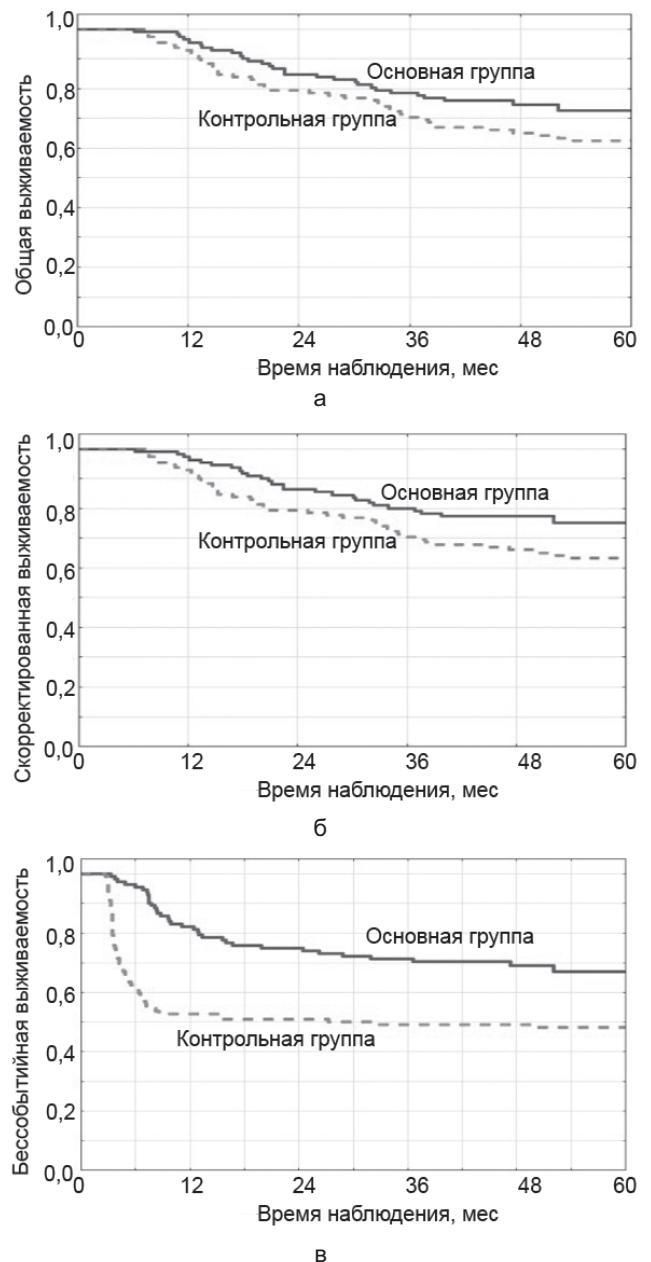


Рис. 4. Общая (а), скорректированная (б), бессобытийная (в) выживаемость пациенток основной и контрольной групп

групп. Все приведенные виды выживаемости в основной группе выше, чем в контрольной на всем протяжении времени наблюдения. Так, 1-летняя ОБ в основной группе составила 96,4 % (SE 1,8 %) против 92,9 % (SE 2,4 %) в контрольной, 1-летняя СВ — 97,3 % (SE 1,5 %) против 92,9 % (SE 2,4 %), 1-летняя БВ — 82,1 % (SE 3,6 %) против 52,7 % (SE 4,7 %). Для 4-летней ОБ, СВ и БВ значения для основной и контрольной групп составили соответственно 74,5 % (SE 4,2 %) и 65,2 % (SE 4,5 %), 77,3 % (SE 4,0 %) и 66,0 % (SE 4,5 %), 69,0 % (SE 4,5 %) и 48,2 % (SE 4,7 %).

Медиана БВ в контрольной группе составила 27,3 мес, для остальных видов выживаемости медиана не была достигнута ни в основной, ни в контрольной группах. При очевидных клинических различиях во всех 3 видах выживаемости в пользу основной группы, статистически значимые различия установлены только для БВ ($p < 0,001$), для ОБ статистическая значимость не достигнута ($p = 0,13$), для СВ ($p = 0,066$) близка к пороговому уровню, установленному в настоящем исследовании.

Выводы

1. Использование разработанного метода адаптивной СЛТ при лечении пациенток, страдающих РШМ IIА—IIIC1 стадий, позволяет статистически значимо улучшить полный непосредственный объективный эффект в первичном очаге на 34,8 % ($p < 0,001$), а суммарный полный непосредственный эффект, включающий полную регрессию опухоли и метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, на 33,9 % ($p < 0,001$).

2. Благодаря применению метода адаптивной СЛТ удается снизить количество тяжелых поздних лучевых осложнений GIII—GIV на 27,3 % по сравнению со стандартной схемой лечения ($p = 0,004$).

3. При лечении пациенток, страдающих РШМ IIА—IIIC1 стадий, с использованием разработанного метода адаптивной СЛТ удалось клинически значимо по сравнению со стандартным методом лечения увеличить уровень 4-летней ОБ на 9,3 % ($p = 0,13$), 4-летней СВ — на 11,3 % ($p = 0,066$), 4-летней БВ — на 20,8 % ($p < 0,001$).

Контактная информация:

Сулова Елена Алексеевна — врач-радиационный онколог радиологического отделения № 3.
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н.
Сл. тел. +375 17 389-95-13.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. А. С., Н. А. А.
Сбор информации и обработка материала: Е. А. С., Д. И. К.
Статистическая обработка данных: Е. А. С., Л. В. М.
Написание текста: Е. А. С.
Редактирование: Е. А. С., Н. А. А.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010—2019 гг. Минск: Нац. б-ка Беларуси; 2021. 298 с.
2. Ануфреенок И. В., Артемова Н. А., Ахмед Н. Н. и др. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клин. протокол. Минск: Проф. изд.; 2019. 616 с.
3. Gill B. S., Lin J. F., Krivak T. C. et al. National cancer data base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: The impact of new technological advancements. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90 (5): 1083—90.
4. Karlsson J., Dreifaldt A.-C., Mordhorst L. B. et al. Differences in outcome for cervical cancer patients treated with or without brachytherapy. *Brachytherapy.* 2017; 16 (1): 133—40.
5. Матылевич О. П., Маевичев С. А., Костевич Г. В. и др. Рак шейки матки. Руководство по онкологии. В 2 т. Т. II. В 2 кн. Кн. 1. Минск: Беларус. энцыкл. імя П. Броўкі; 2016: 540—68.
6. Paul A. G., Nalichowski A., Abrams J. et al. Dosimetric evaluation of point A and volume-based high-dose-rate plans: a single institution study on adaptive brachytherapy planning for cervical cancer. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2018; 10 (3): 202—10.
7. Tamaki T., Noda S., Ohno, T. et al. Dose-volume histogram analysis of composite EQD2 dose distributions using the central shielding technique in cervical cancer radiotherapy. *Brachytherapy.* 2016; 15 (5): 598—606.
8. Tamaki T., Hirai R., Igari M. et al. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal radiotherapy versus volumetric-arc radiotherapy in cervical cancer treatment: applying the central-shielding principle to modern technology. *J. of Radiation Research.* 2018; 59 (5): 639—48.
9. Annede P., Dumas I., Schernberg A. et al. Radiobiological optimization comparison between pulse-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Brachyther.* 2019; 18 (3): 370—7.
10. Gursel S. B., Serarslan A., Meydan A. D. A comparison of tandem ring and tandem ovoid treatment as a curative brachytherapy component for cervical cancer. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2020; 12 (2): 111—7.
11. Сулова Е. А., Артемова Н. А., Минайло И. И. и др. Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки: инструкция по применению № 077-0622: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.11.2022. Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова; Минск. р-н, 2022. 8 с.
12. Сулова Е. А., Сулова В. А., Артемова Н. А., Петкевич М. Н. Способ дистанционной лучевой терапии

рака шейки матки с использованием центрального блока из многолепесткового коллиматора. Удост. на рац. предложение РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; 27.03.2020 г. № 294.

13. Суслова Е. А., Суслова В. А., Артемова Н. А., Козловский Д. И. Способ адаптивной брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки. Удост. на рац. предложение РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; 27.03.2020 г. № 293.

14. Dimopoulos J. C. A., Lang S., Kirisits C. et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75(1): 56—63.

15. Dimopoulos J. C. A., Potter R., Lang S. et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2009; 93 (2): 311—5.

16. Viswanathan A. N., Beriwal S., De Los Santos J. F. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012; 11 (1): 47—52.

17. Georg P., Lang S., Dimopoulos J. C. A. et al. Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79(2): 356—62.

18. Cox J. D., Stetz J., Pajak T. F. et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31(5): 1341—6.

REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. i dr. *Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data of the Belarusian Cancer Registry for 2010—2019.* Minsk: Nats. b-ka Belarsi; 2021. 298 s. [(in Russian)]

2. Anufreenok I. V., Artemova N. A., Ahmed N. N. i dr. *Algorithms of diagnostics and treatment of malignant neoplasms: clin. protocol.* Minsk: Prof. izd.; 2019. 616 s. [(in Russian)]

3. Gill B. S., Lin J. F., Krivak T. C. et al. National cancer data base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: The impact of new technological advancements. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90 (5): 1083—90.

4. Karlsson J., Dreifaldt A.-C., Mordhorst L. B. et al. Differences in outcome for cervical cancer patients treated with or without brachytherapy. *Brachytherapy.* 2017; 16 (1): 133—40.

5. Matylevich O. P., Mavrichiev S. A., Kostevich G. V. i dr. *The cancer of the cervix. Guide to oncology.* In 2 vols. T. II. In 2 books. Book 1. Minsk: Belarus. encycl. named after P. Brouka; 2016: 540—68. [(in Russian)]

6. Paul A. G., Nalichowski A., Abrams J. et al. Dosimetric evaluation of point A and volume-based high-dose-rate plans: a single institution study on adaptive brachytherapy planning for cervical cancer. *J. Contemp. Brachytherapy,* 2018; 10 (3): 202—10.

7. Tamaki T., Noda S., Ohno, T. et al. Dose-volume histogram analysis of composite EQD2 dose distributions using the central shielding technique in cervical cancer radiotherapy. *Brachytherapy.* 2016; 15 (5): 598—606.

8. Tamaki T., Hirai R., Igari M. et al. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal radiotherapy versus volumetric-arc radiotherapy in cervical cancer treatment: applying the central-shielding principle to modern technology. *J. of Radiation Research.* 2018; 59 (5): 639—48.

9. Annede P., Dumas I., Schernberg A. et al. Radiobiological optimization comparison between pulse-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Brachyther.* 2019; 18 (3): 370—7.

10. Gursel S. B., Serarslan A., Meydan A. D. A comparison of tandem ring and tandem ovoid treatment as a curative brachytherapy component for cervical cancer. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2020; 12 (2): 111—7.

11. Suslova E. A., Artemova N. A., Minailo I. I. et al. Method of adaptive combined radiation therapy for cervical cancer: instructions for use № 077-0622: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 24.11.2022. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus; Minsk district, 2022. 8 s. [(in Russian)]

12. Suslova E. A., Suslova V. A., Artemova N. A., Petkevich M. N. The method of remote radiation therapy of cervical cancer using the central shielding unit of a multileaf collimator. *Cert. on rat. proposal N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.* 27.03.2020. № 294. [(in Russian)]

13. Suslova E. A., Suslova V. A., Artemova N. A., Kozlovsky D. I. The method of adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Cert. on rat. proposal N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.* 27.03.2020. № 293. [(in Russian)]

14. Dimopoulos J. C. A., Lang S., Kirisits C. et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75 (1): 56—63.

15. Dimopoulos J. C. A., Potter R., Lang S. et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2009; 93(2): 311—5.

16. Viswanathan A. N., Beriwal S., De Los Santos J. F. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012; 11 (1): 47—52.

17. Georg P., Lang S., Dimopoulos J. C. A. et al. Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79 (2): 356—62.

18. Cox J. D., Stetz J., Pajak T. F. et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (5): 1341—6.

Поступила 27.01.2023.

Принята к печати 07.02.2023.

¹Н. Ф. СИВЕЦ, ²А. Э. ДАНОВИЧ, ²С. А. ГУЗОВ, ¹С. А. КЛИМУК, ²Я. А. ТОЛКАЧ

КОМБИНИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Цель исследования. Сравнить результаты лечения пациентов с пищеводом Барретта комбинированным методом, включающим лазерную либо аргоноусиленную вапоризацию и оперативное вмешательство, и результаты амбулаторного консервативного лечения.

Материал и методы. Проведен анализ эффективности метода комбинированного лечения пищевода Барретта в 2 группах пациентов в период с 2009 г. по 2017 г. У пациентов 1-й группы (12 человек) применяли комбинированную методику лечения: лазерную либо аргоноусиленную вапоризацию зоны метаплазии слизистой пищевода с последующей операцией. Для лазерной обработки использовали аппарат «Фотек — ЛК-50-4» с длиной волны — 1,34 мкм, мощностью 15—20 Вт. Для аргоноусиленной обработки применяли аппарат Bowa ARC Plus. Хирургический этап комбинированного лечения заключался в выполнении лапароскопической операции — грыжесечение, задняя крурорафия с фундопликацией по Ниссену. Пациентов 2-й группы (12 человек), у которых не было показаний к операции, лечили консервативно. Лечение заключалось в выполнении лазерной либо аргоноусиленной вапоризации зоны метаплазии, как и в 1-й группе, с последующими курсами лечения препаратами, угнетающими секрецию желудочного сока.

Результаты. Из 162 пациентов, оперированных по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, у 12 (7,4 %) имел место пищевод Барретта. Получены отдаленные (до 7 лет) результаты проведенного комбинированного лечения 12 оперированных пациентов с пищеводом Барретта. При контрольном эндоскопическом исследовании пищевода у всех 12 пациентов признаков пищевода Барретта не выявлено, отсутствуют воспалительные изменения и эрозии. Во 2-й группе период наблюдения составил от 3 до 5 лет. Контрольные ФЭГДС с обязательным гистологическим исследованием не выявили у этих пациентов признаков пищевода Барретта.

Заключение. Метод хирургического лечения пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, включающий предоперационную лазерную коагуляцию с последующей эндоскопической коррекцией пищеводного отверстия диафрагмы и фундопликацией по Ниссену, позволяет обеспечить безрецидивное течение при хорошем качестве жизни. Метод лазерной либо аргоноусиленной коагуляции также эффективен у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при отсутствии показаний к операции.

Ключевые слова: пищевод Барретта, метаплазия, лазерная вапоризация, аргоноусиленная вапоризация, отдаленные результаты.

Objective. To compare the results of treatment of Barrett's esophagus patients with combined method, including laser or argon-enhanced vaporization and surgery, and the results of outpatient conservative treatment.

Materials and methods. The effectiveness of combined treatment of Barrett's esophagus was analyzed in two groups of patients during 2009—2017. In the first group (12 patients), a combined treatment method was used: laser or argon-enhanced vaporization of the metaplasia zone of the esophageal mucosa followed by surgery. For laser processing, the «Fotek — LK-50-4» device with a wavelength of 1,34 mm, power 15—20 W was used. For argon-enhanced treatment, a Bowa ARC Plus apparatus was used. The surgical stage of the combined treatment consisted in laparoscopic hiatal hernia repair, posterior crurorrhaphy with Nissen fundoplication. In the second group (12 patients) with no indications for surgery, conservative treatment was carried out. It consisted in laser or argon-enhanced vaporization of the metaplasia zone, as in the first group, followed by courses of therapy with inhibitors of gastric juice secretion.

Results. Of 162 patients operated on for hiatal hernia, 12 (7,4 %) had Barrett's esophagus. Long-term (up to 7 years) results of combined treatment of 12 operated patients with Barrett's esophagus were obtained. Control endoscopic examination of the esophagus revealed no signs of Barrett's esophagus in all 12 patients; there were no inflammatory changes or erosions. In the second group of 12 patients with no indications for surgery, the follow-up period was 3 to 5 years. Control FEGDS with mandatory histological examination did not reveal any signs of Barrett's esophagus in these patients.

Conclusion. The method of surgical treatment of Barrett's esophagus against the background of a hiatal hernia, including preoperative laser coagulation followed by endoscopic correction of the hiatal opening and Nissen fundoplication, provides relapse-free course with good quality of life. The method of laser or argon-enhanced coagulation is also effective in patients with gastroesophageal reflux disease in the absence of indications for surgery.

Key words: Barrett's esophagus, metaplasia, laser vaporization, argon-enhanced vaporization, long-term results.

HEALTHCARE. 2023; 5: 48—53.

COMBINED SURGICAL AND CONSERVATIVE TREATMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS

N. F. Sivets, A. E. Danovich, S. A. Guzov, S. A. Klimuk, Ya. A. Tolkach

Под термином «**пищевод Барретта**» понимают приобретенное состояние, являющееся одним из осложнений рефлюкс-эзофагита, развивающееся в результате замещения разрушенного многослойного плоского эпителия нижней части пищевода специализированным цилиндрическим эпителием. Последний представляет собой морфологический субстрат пищевода Барретта и является результатом метаплазии подслизистых полипотентных стволовых клеток пищевода, которые трансформируются в цилиндрические клетки после выраженного повреждения слизистой. Пищевод Барретта отмечается у 8—20 % взрослых и у 7—13 % детей с рефлюкс-эзофагитом [1, 2].

Рефлюкс-эзофагит при отсутствии должного лечения в детском возрасте в 5—10 % случаев приводит к развитию метаплазии слизистой оболочки дистального отдела пищевода. Метаплазия в 46,5 % случаев у взрослых трансформируется в дисплазию и аденокарциному, смертность при которой достигает 78—93 %. В отличие от других осложнений рефлюкс-эзофагита заболевание пищевод Барретта имеет принципиально иной прогноз. Трансформация в рак представляет собой единый неопластический процесс в измененной слизистой пищевода, последовательно проходящий стадии метаплазии, дисплазии и аденокарциномы [3, 4].

Формирование пищевода Барретта происходит на основе длительного гастроэзофагеального рефлюкса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и аксиальных грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера происходит ретроградный заброс кислого желудочного содержимого в щелочную среду пищевода. В ответ на агрессивное воздействие соляной кислоты желудочного сока возникают морфологические изменения в слизистой дистального отдела пищевода. На смену плоскому эпителию приходит цилиндрический, который более устойчив к повреждающему фактору, но при этом является субстратом для формирования предракового состояния. Установлено, что дисплазия, как и аденокарцинома, развиваются только из специализированного цилиндрического эпителия [5].

Предрасположены к развитию пищевода Барретта курильщики, лица, злоупотребляющие алкоголем, принимающие лекарственные препараты, обладающие ульцерогенным эффектом

(НПВС), страдающие избыточной массой тела. Не исключается и элемент наследственной отягощенности [2].

Пищевод Барретта является серьезным осложнением грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и определяется в качестве основного фактора, приводящего к развитию рака пищевода. Среди обращений пациентов по поводу беспокоящей изжоги синдром Барретта выявляется в 10 % случаев. При этом статистические данные указывают на наличие данной болезни у 1 % населения. Чаще всего патологии подвержены мужчины старшей возрастной категории (45—60 лет). В то же время проводимая медикаментозная терапия может нивелировать симптомы рефлюкс-эзофагита у больных с пищеводом Барретта, но она не способна вызвать регрессию метаплазии или уменьшить риск малигнизации [6].

Современное лечение пищевода Барретта сводится к предупреждению злокачественного заболевания. К основным методам лечения относят использование ингибиторов протонной помпы, эндоскопические методы, оперативные вмешательства [7—9].

Среди фармакологических препаратов наибольшей популярностью пользуются препараты, угнетающие секрецию желудочного сока. Для предупреждения развития аденокарциномы рекомендуется сочетанное применение ингибиторов протонной помпы и антиоксидантов.

К эндоскопическим методам лечения относятся следующие:

- лазерная деструкция измененных очагов слизистой пищевода;
- аргонусиленная коагуляция;
- эндоскопическая резекция слизистой оболочки;
- радиочастотная абляция;
- фотодинамическая терапия.

Неэффективность медикаментозной терапии, клинические проявления рефлюксной болезни со стороны дыхательных путей или сердечно-сосудистой системы являются показанием к хирургическому лечению. Все существующие хирургические методики лечения пищевода Барретта направлены на устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы путем крурорафии и хирургического создания антирефлюксного механизма, препятствующего забросу желудочного содержимого в пищевод. В большинстве случаев используются операции, включающие

заднюю крурорафию и фундопликацию по Ниссену, которая позволяет создать манжетку, препятствующую забросу желудочного содержимого в пищевод и, следовательно, развитию эзофагита. Некоторые авторы применяют фундопликацию по Тупе (TOUPET). В последние годы рассматривается вопрос о проведении эндоскопической резекции небольших патологических очагов пищевода Барретта, в том числе и в сочетании с фотодинамической терапией [10—13].

Цель исследования — сравнить результаты лечения пациентов с пищеводом Барретта комбинированным методом, включающим лазерную либо аргоноусиленную вапоризацию и оперативное вмешательство, и результаты амбулаторного консервативного лечения.

Материал и методы

В настоящем исследовании выполнен ретроспективный анализ историй болезни 162 пациентов, оперированных в 6-й городской клинической больнице г. Минска в период с 2009 г. по 2017 г. по поводу грыж пищеводного отверстия диафрагмы. У 12 пациентов 1-й группы имел место пищевод Барретта (группа хирургического лечения). Во 2-й группе проведен анализ результатов лечения 12 пациентов с пищеводом Барретта без показаний к хирургическому лечению (группа консервативного лечения). Пациенты данной группы лечились амбулаторно.

На диагностическом этапе всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки дистального отдела пищевода. Эндоскопическую картину описывали в соответствии с Пражскими критериями, разработанными The International Working Group for the Classification of Oesophagitis на 12-й Европейской неделе гастроэнтерологии в 2004 г. [14].

У пациентов 1-й группы применяли разработанную методику комбинированного лечения. Она заключалась в следующем. После диагностики пищевода Барретта пациенту выполняли лазерную вапоризацию зоны метаплазии. Для лазерной обработки использовали аппарат «Фотек — ЛК-50-4» с длиной волны 1,34 мкм, мощностью 15—20 Вт. В зависимости от протяженности метаплазии, ее локализации (линейная, циркулярная), варианта расположения (единичная, множественная, очаговая, распространенная) выполняли 1 или 2 сеанса обработки с интервалом в 3 сут. После этого следо-

вал курс консервативной терапии длительностью до 6—8 сут, включающий ингибиторы протонной помпы (эманера, эзокар, нексиум и др.), антациды (гефал, алмагель, фосфалюгель и др.), прокинетики (домперидон, перинорм, мотилиум и др.). Спустя 10—14 сут после лазерной либо аргоноусиленной вапоризации выполняли контрольную эзофагоскопию с оценкой радикальности вапоризации зоны метаплазии, после чего предстояло хирургическое лечение. В его объем у всех пациентов входило лапароскопическое вмешательство — грыжесечение, задняя крурорафия с фундопликацией по Ниссену.

Во 2-й группе применяли методику обработки зоны метаплазии, включающую лазерную либо аргоноусиленную вапоризацию слизистой оболочки пищевода. Лазерную обработку проводили аппаратом «Фотек — ЛК-50-4» с длиной волны 1,34 мкм, мощностью 15—20 Вт. Для аргоноусиленной обработки использовали аппарат «Vowa ARC Plus». В дальнейшем пациенты принимали ингибиторы протонной помпы (эманера, эзокар, нексиум и др.) в сочетании с антацидами (гефал, алмагель, фосфалюгель и др.) и прокинетики (домперидон, перинорм, мотилиум и др.) при обязательном эндоскопическом контроле через 1 мес, затем через 3 мес и, при стабилизации процесса, через каждые 6 мес.

В нашей работе отдавалось предпочтение лазерной вапоризации. Она позволяла получать более эффективную деструкцию метаплазированной слизистой пищевода с минимальным риском осложнений. Контрольные эндоскопические исследования, проведенные через 1—3 сут после лазерной вапоризации, не выявили показаний к выполнению дополнительной вапоризации ни у одного пациента. Также при лазерной вапоризации отсутствуют процессы рубцевания, даже при наличии протяженного циркулярного сегмента измененной слизистой. При этом наблюдалась более активная эпителизация вапоризированных очагов.

Результаты и обсуждение

В период с 2009 по 2017 г. в хирургическом отделении 6-й городской клинической больницы г. Минска прооперированы 162 пациента по поводу грыж пищеводного отверстия диафрагмы. У 78 (48,1 %) из них при эндоскопическом исследовании до операции выявлены изменения слизистой

пищевода различной степени выраженности. Гистологически эти изменения не выходили за рамки острого или хронического воспалительного процесса. В то же время у 12 (7,4 %) пациентов имел место пищевод Барретта. Эндоскопическая картина данной патологии присутствовала у всех 12 пациентов. Гистологическая картина пищевода Барретта до операции представлена на рис. 1—3 (цв. вклейка).

До начала комбинированного лечения 12 (7,4 %) пациентов 1-й группы амбулаторно на протяжении ряда лет (от 2 до 5) получали курсы консервативной терапии по снижению кислотности желудочного сока с интервалом от 3 до 6 мес между курсами. От консервативной терапии достигался кратковременный эффект, а прием антацидных препаратов (гефал, алмагель, фосфалгель и др.) становился постоянным.

В настоящее время нет единого мнения относительно последовательности реализации этапов лечения [12, 15, 16]. При наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, на первом этапе лечения некоторые авторы считают необходимым выполнение хирургического вмешательства — лапароскопической фундопликации и крурорафии. Это вмешательство ликвидирует грыжу и прекращает патологический заброс агрессивного содержимого желудка в пищевод. После операции, вторым этапом, через 2—3 мес необходимо выполнить радиочастотную абляцию (РЧА) пораженной слизистой. Некоторые авторы проводят лечение в обратной последовательности — вначале РЧА или лазерная обработка, а затем лапароскопическая крурорафия с фундопликацией [17, 18].

На наш взгляд, такая последовательность этапов лечения, при которой лазерная вапоризация предшествует операции, является предпочтительной. В этом случае для выполнения лазерной обработки доступны все анатомические зоны дистального отдела пищевода. В случаях, когда первым этапом лечения является крурорафия и фундопликация, некоторые участки метаплазии в послеоперационном периоде могут оказаться недоступными для технического осуществления лазерной коагуляции или РЧА.

В нашем исследовании на первом этапе комбинированного лечения 12 пациентам 1-й группы после диагностики пищевода Барретта выполняли лазерную вапоризацию зоны метаплазии по (рис. 4, цв. вклейка).

Непосредственный результат лазерной вапоризации наблюдали через 1 сут. На контрольной ФЭГДС — пищевод Барретта С2М1,5 с зоной вапоризации белого цвета без оставшихся очагов метаплазии и карбонизации (рис. 5, цв. вклейка).

Вторым этапом комбинированного лечения пациентов с пищеводом Барретта являлось хирургическое вмешательство. Его выполняли с помощью лапароскопической техники спустя 10—14 сут после вапоризации зоны метаплазии. В объем операции у 12 пациентов входили грыжесечение, задняя крурорафия с фундопликацией по Ниссену.

Во время операций каких-либо особенностей в области вмешательства выявлено не было. Изменения местного характера в виде короткого пищевода и спаек объяснялись длительностью заболевания. Послеоперационный период протекал у всех пациентов без осложнений. Длительность пребывания в стационаре после операций составила 7,4 сут. Контрольную ФЭГДС в раннем послеоперационном периоде не выполняли.

В настоящее время имеются отдаленные (до 7 лет) результаты проведенного комбинированного лечения по 12 оперированным пациентам с пищеводом Барретта (1-я группа). Клинических признаков рецидива заболевания не выявлено. При контрольном эндоскопическом исследовании пищевода у всех 12 пациентов отмечалось исчезновение воспалительных изменений в пищеводе, отсутствие эрозий пищевода (рис. 6, цв. вклейка).

Во 2-й группе из 12 пациентов, лечение и последующее наблюдение проводилось амбулаторно. У этих пациентов применяли методику обработки зоны метаплазии, включающую лазерную либо аргоноусиленную вапоризацию слизистой оболочки пищевода. Лазерную обработку проводили у 10 пациентов по той же методике, как и в 1-й группе, аппаратом «Фотек — ЛК-50-4» с длиной волны 1,34 мкм, мощностью 15—20 Вт. Для аргоноусиленной обработки у 2 пациентов использовали аппарат «Bowa ARC Plus». В дальнейшем пациенты 2-й группы принимали ингибиторы протонной помпы в сочетании с антацидами и прокинетики при обязательном эндоскопическом контроле через 1, 3 мес и, при стабилизации процесса, через каждые 6 мес.

Прослежены отдаленные результаты во 2-й группе пациентов, у которых не было показаний

к операции. Период наблюдений у всех 12 пациентов этой группы составил от 3 до 5 лет. Начиная со 2-го года наблюдения контрольные ФЭГДС выполняли через каждые 6 мес с обязательным гистологическим исследованием. Полученные данные позволяют говорить о безрецидивном течении и хорошем качестве жизни. Выполненные этим пациентам контрольные ФЭГДС не выявили признаков пищевода Барретта.

Выводы

1. Пищевод Барретта может быть как следствием длительно протекающей ГЭРБ, так и одним из этапов агрессивного течения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

2. Медикаментозная терапия пищевода Барретта, развившегося на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, может дать только временное улучшение состояния пациента.

3. Одним из эффективных методов хирургического лечения пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы может быть метод, включающий предоперационную лазерную коагуляцию с последующей эндоскопической коррекцией пищеводного отверстия диафрагмы и фундопликацией по Ниссену.

4. Лазерная либо аргоноусиленная коагуляция в сочетании со стандартной медикаментозной терапией у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без грыжи пищеводного отверстия диафрагмы способствует стимуляции репаративных процессов, исчезновению основных симптомов, более быстрому восстановлению качества жизни.

Контактная информация:

Сивец Николай Федорович — д. м. н., профессор кафедры общей хирургии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 380-01-04.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Ф. С., А. Э. Д.
Сбор и обработка материала: Н. Ф. С., А. Э. Д., С. А. Г., Я. А. Т.
Написание текста: Н. Ф. С., А. Э. Д., С. А. Г., С. А. К.
Редактирование: Н. Ф. С., С. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамаль М. В., Воробей А. В., Маскалик Ж. Г. Современная диагностическая и лечебная тактика при пищеводе Барретта. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2019; 3 (1): 103—8.
2. Mohy-Ud-Din N., Krill T. S., Shah A. R. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon*. 2020; 66 (1): 100850.

3. Цицкарава А. З., Зарайский М. И., Василевский Д. И. и др. Роль микро-РНК в прогнозировании развития аденокарциномы при пищеводе Барретта. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2016; 175 (4): 13—4.

4. Tantau M., Laszlo M., Tantau A. Barrett's Esophagus — State of the Art. *Chirurgia (Bucur)*. 2018; 113 (1): 46—60.

5. Shaheen N. J., Falk G. W., Iyer P. G. et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am. J. Gastroenterol*. 2022; 117 (4): 559—87.

6. Schlottmann F., Patti M. G. Current Concepts in Treatment of Barrett's Esophagus With and Without Dysplasia. *J. Gastrointest Surg*. 2017; 21 (8): 1354—60.

7. Лукина А. С., Неустроев В. Г. Эндоскопическая диагностика и классификация пищевода Барретта. Современное состояние и история вопроса. *Клиническая эндоскопия*. 2008; 3 (16): 28—37.

8. Chang K., Jackson C. S., Vega K. J. Barrett's Esophagus: Diagnosis, Management, and Key Updates. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2021; 50 (4): 751—68.

9. Pophali P., Halland M. Barrett's oesophagus: diagnosis and management. *BMJ*. 2016; 353: i2373.

10. Сивец Н. Ф., Бабарень В. В., Данович А. Э. и др. Хирургическая тактика лечения пищевода Барретта. В сб.: *Хирургия Беларуси на современном этапе. Материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и Республиканской науч.-практ. конф.* 2018: 267—70.

11. Trindade A. J., Leggett C. L., Chang K. J. Volumetric laser endomicroscopy in the management of Barrett's esophagus. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2017; 33 (4): 254—60.

12. Пучков К. В., Хабарова Е. В., Тищенко Е. С. Радиочастотная абляция в лечении пациентов с пищеводом Барретта. *Эндоскопическая хирургия*. 2019; 25 (5): 31—6.

13. Буриков М. А., Сказкин И. В., Шульгин О. В. и др. Задняя крурорафия и формирование антирефлюксной манжеты круглой связки печени как вариант выбора метода лечения ГЭРБ после продольной резекции желудка. *Московский хирургический журнал*. 2020; (4): 52—5.

14. Sharma P., Dent J., Armstrong D. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1392—9.

15. Rayner C. J., Gatenby P. Effect of antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term results. *Minerva Chir*. 2016; 71 (3): 180—91.

16. Debnath P., Rathi P. Postablation Barrett's esophagus: Treat or observe? *Gastrointest Endosc*. 2021; 93 (6): 1434.

17. Stier M. W., Konda V. J., Hart J., Waxman I. Post-ablation surveillance in Barrett's esophagus: A review of the literature. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22 (17): 4297—306.

18. Mueller C. L., Ferri L. E. Endoluminal therapies for Barrett's esophagus. *Obes. Surg*. 2016; 26 (4): 721—6.

REFERENCES

1. Shamal M. V., Vorobey A. V., Maskalik Zh. G. Modern diagnostic and therapeutic tactics in Barrett's esophagus. *Hepatology and gastroenterology*. 2019; 3 (1): 103—8. [(in Russian)]
2. Mohy-Ud-Din N., Krill T. S., Shah A. R. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon*. 2020; 66 (1): 100850.

3. Tsitskarava A. Z., Zарaisky M. I., Vasilevsky D. I. The role of miRNA in adenocarcinoma predicting in Barrett's esophagus. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 2016; 175 (4): 13—4. [(in Russian)]
4. Tantau M., Laszlo M., Tantau A. Barrett's Esophagus — State of the Art. *Chirurgia (Bucur)*. 2018; 113 (1): 46—60.
5. Shaheen N. J., Falk G. W., Iyer P. G. et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am. J. Gastroenterol.* 2022 ; 117 (4): 559—87.
6. Schlottmann F., Patti M. G. Current Concepts in Treatment of Barrett's Esophagus With and Without Dysplasia. *J. Gastrointest Surg.* 2017; 21 (8): 1354—60.
7. Lukina A. S., Neustroev V. G. Endoscopic diagnosis and classification of Barrett's esophagus. Current state and history of the issue. *Klinicheskaya endoskopiya*. 2008; 3(16): 28—37. [(in Russian)]
8. Chang K., Jackson C. S., Vega K. J. Barrett's Esophagus: Diagnosis, Management, and Key Updates. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2021; 50 (4): 751—68.
9. Pophali P., Halland M. Barrett's oesophagus: diagnosis and management. *BMJ*. 2016; 353: i2373.
10. Sivets N. F., Babaren V. V., Danovich A. E. et al. Surgical tactics for the treatment of Barrett's esophagus. In: *Surgery of Belarus at the present stage. Materials of the XVI Congress of Surgeons of the Republic of Belarus and the Republican Scientific and Practical conference*. 2018: 267—70. [(in Russian)]
11. Trindade A. J., Leggett C. L., Chang K. J. Volumetric laser endomicroscopy in the management of Barrett's esophagus. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017; 33 (4): 254—60.
12. Puchkov K. V., Khabarova E. V., Tishchenko E. S. Radiofrequency ablation in the treatment of patients with Barrett's esophagus. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2019; 25 (5): 31—6. [(in Russian)]
13. Burikov M. A., Skazkin I. V., Shulgina O. V. Posterior crurorrhaphy and the antireflux cuff formation of the round ligament of the liver as an option for the treatment of GERD after longitudinal resection of the stomach. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2020; (4): 52—5. [(in Russian)]
14. Sharma P., Dent J., Armstrong D. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1392—9.
15. Rayner C. J., Gatenby P. Effect of antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term results. *Minerva Chir.* 2016; 71 (3): 180—91.
16. Debnath P., Rathi P. Postablation Barrett's esophagus: Treat or observe? *Gastrointest Endosc.* 2021; 93 (6): 1434.
17. Stier M. W., Konda V. J., Hart J., Waxman I. Post-ablation surveillance in Barrett's esophagus: A review of the literature. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (17): 4297—306.
18. Mueller C. L., Ferri L. E. Endoluminal therapies for Barrett's esophagus. *Obes. Surg.* 2016; 26 (4): 721—6.

Поступила 19.12.2022.

Принята к печати 27.01.2023.



В. П. МОРОЗ

ПРИНЦИП ПРИНЕСЕНИЯ ПОЛЬЗЫ И НЕПРИЧИНЕНИЯ ВРЕДА КАК ГАРАНТИЯ ЗАЩИТЫ ДОСТОИНСТВА ПАЦИЕНТА, НАХОДЯЩЕГОСЯ В СОСТОЯНИИ КОНЦА ЖИЗНИ

Институт переподготовки и повышения квалификации судей, работников прокуратуры,
судов и учреждений юстиции Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Статья посвящена принципу принесения пользы и непричинения вреда, особенностям его реализации и взаимодействия с принципом автономии при оказании медицинской помощи пациенту, находящемуся в состоянии конца жизни. Обосновывается вывод о том, что принцип принесения пользы и непричинения вреда лежит в основе гарантий защиты достоинства пациента, находящегося в состоянии конца жизни.

Ключевые слова: автономия пациента, врач, достоинство человека, конец жизни, медицинское вмешательство, неизлечимое заболевание, пациент, принцип принесения пользы и непричинения вреда, уважение личности.

In the article of the author published in the first issue of this year of the magazine «Healthcare» the features of the implementation of the principle of autonomy in relation to a patient who is in the end-of-life situation were considered. This principle is not the only principle of human rights protection in the provision of medical care. The present article is devoted to the benefits and no harm principle, the features of its implementation and interaction with the principle of autonomy in the provision of medical care to a patient who is in the end-of-life situation. The author proves the conclusion that the benefits and no harm principle underlies the guarantees of the dignity protection of a patient who is in the end-of-life situation.

Key words: patient's autonomy, physician, human dignity, end-of-life, medical intervention, incurable disease, patient, the benefits and no harm principle, respect of person.

HEALTHCARE. 2023; 5: 54—63.

THE BENEFITS AND NO HARM PRINCIPLE AS THE GUARANTEE OF THE PATIENT DIGNITY PROTECTION
IN THE END-OF-LIFE SITUATION

V. P. Moroz

Среди принципов биомедицинской этики принцип принесения пользы и непричинения вреда занимает особое место, уходя своими корнями в фундаментальные императивы Клятвы Гиппократова, являющиеся основой взаимоотношений врача и пациента уже многие столетия. Его содержание применительно к биомедицинским исследованиям было определено в Докладе Национальной комиссии по защите прав участников биомедицинских и поведенческих исследований (США) «Этические принципы и рекомендации по защите человека при проведении исследований» (18 апреля 1979 г.), известном как «Бельмонтский доклад» [1]. Обозначенный в Бельмонтском докладе термином «*beneficence*» данный принцип включает два основополагающих обязательства врача: 1) не навредить и 2) сделать максимальной возможную пользу и минимизировать возможный вред. Не вызывает сомнений, что указанные обяза-

тельства должны соблюдаться не только при проведении биомедицинских исследований, но и при занятии любой медицинской практикой. Руководствуясь ими, врач при оказании медицинской помощи должен стремиться максимизировать потенциальную пользу и ограничить, насколько это возможно, любой вред, который может проистекать из медицинского вмешательства.

В то же время этическое обязательство «не навреди» не является исключительной обязанностью врача, а представляет собой общую и безусловную обязанность, которая лежит на каждом относительно каждого. Данная обязанность, получившая свое закрепление в качестве одного из трех принципов, на которых было основано римское право (*honeste vivere, alterum non laedere, suum cuique tribuere* — *честно жить, не причинять вреда другому, каждому воздавать должное*), характеризует охранительную

роль права как регулятора общественных отношений, состоящую в том, что обеспечению защиты прав человека корреспондирует обязанность всех других лиц воздерживаться от их нарушения.

В силу этого, очевидно, что вопросы реализации принципа принесения пользы и непричинения вреда не могут рассматриваться в отрыве от вопросов защиты прав человека, которому оказывается медицинская помощь. Свою специфику и сложность эти вопросы приобретают в случаях оказания медицинской помощи пациенту, который находится в состоянии конца жизни.

Обязанность врача состоит не только в том, чтобы лечить, но и в том, чтобы облегчать боль пациента

Из ст. 17 Международного пакта о гражданских и политических правах, закрепляющей право человека на защиту от произвольного или незаконного вмешательства в его личную жизнь, вытекает, что вмешательство в это право допускается при условии, если оно не является произвольным и соответствует закону [2]. Очевидно, что цель охраны здоровья обуславливает законность и исключает произвольность вмешательства в данное право. Это следует из ст. 45 Конституции Республики Беларусь, гарантирующей право на охрану здоровья, и ст. 12 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах, возлагающей на государства обязательства по реализации человеком права на наивысший достижимый уровень здоровья [3]. В связи с этим оказание медицинской помощи пациенту должно рассматриваться не только с точки зрения уважения его личной жизни и соблюдения принципа автономии, но и в свете того, что врач прилагает усилия для охраны его здоровья.

С учетом такого подхода решения, касающиеся оказания медицинской помощи, — это всегда результат согласования пожеланий пациента, с одной стороны, и оценки ситуации медицинским работником, который действует исходя из своих профессиональных обязанностей, с другой. Необходимость квалифицированного выполнения медицинским работником своих обязанностей вытекает из ст. 51 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII «О здравоохранении» (далее — Закон о здравоохранении) и обуславливает оценку медицинского вмешательства как правомерного

наличием двух обязательных критериев: а) безусловное соблюдение принципа автономии пациента и точное выполнение требований, связанных с получением его свободного и информированного согласия; б) соответствие вмешательства профессиональным медицинским требованиям и стандартам [4].

В ст. 4 Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины — Конвенции о правах человека и биомедицине (Овьедо, 4 апреля 1997 г.) (далее — Конвенция Овьедо) особо указывается на то, что всякое медицинское вмешательство, включая вмешательство с исследовательскими целями, должно осуществляться в соответствии с профессиональными требованиями и стандартами [5]. Из обязанности действовать в соответствии с профессиональными требованиями и стандартами вытекает обязанность врача проводить только то лечение, которое соответствует медицинским показаниям. В силу этого соблюдение принципа автономии пациента не предполагает права пациента на получение любого лечения, которое он пожелает, в частности, несоответствующего поставленному диагнозу.

В п. 32 Пояснительного доклада к Конвенции Овьедо уточняется, что профессиональные медицинские требования возлагают на врача обязанность не только лечить пациента, но и принимать надлежащие меры для укрепления здоровья и облегчения боли, учитывая психологическое благополучие пациента [6]. При этом важно заметить, что облегчение боли не является абсолютно новой обязанностью врача, соответствующей исключительно современной медицинской практике. Еще в XVI в. Ф. Бэкон указывал, что «долг врача состоит не только в том, чтобы восстанавливать здоровье, но и в том, чтобы облегчать страдания и мучения, причиняемые болезнями» [7].

Предписание не только лечить, но и принимать меры по облегчению страданий и мучений, вызванных болезнью, находит свою реализацию в зарубежном законодательстве. В частности, согласно ст. L1110-5 Кодекса общественного здравоохранения Франции каждый человек, принимая во внимание состояние своего здоровья и срочность требуемых вмешательств, имеет право на получение наиболее подходящего лечения и ухода, а также

на получение пользы от методов лечения, эффективность которых признана и которые гарантируют наибольшую безопасность для здоровья и наилучшее возможное облегчение страданий [8].

Ст. 41 Закона о здравоохранении наряду с правом пациента на получение медицинской помощи закрепляет также его право на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, всеми методами оказания медицинской помощи с учетом лечебно-диагностических возможностей организации здравоохранения.

Представляется, что полноценная реализация права на получение соответствующего лечения и права на облегчение боли, связанной с заболеванием или медицинским вмешательством, может быть осуществлена только с учетом принципа принесения пользы и непричинения вреда и оценки соответствия той или иной формы оказания медицинской помощи конкретной ситуации, в которой находится пациент. Возможные польза и риск причинения вреда, связанного с лечением, — это те критерии, которые должны приниматься во внимание для оценки соответствующего варианта поведения с точки зрения ожидаемых эффектов для здоровья пациента. Именно условие пропорциональности между пользой и риском возможного вреда, связанными с лечением, должно влиять на выбор конкретного варианта поведения и такой формы оказания медицинской помощи, которая в наибольшей степени соответствовала бы особенностям состояния здоровья пациента. Как указывается в ст. L1110-5 Кодекса общественного здравоохранения Франции, действия по предупреждению, диагностике или лечению и уходу не должны, с точки зрения медицинских знаний, подвергать пациента несоразмерному риску по сравнению с ожидаемой пользой.

При нахождении пациента в состоянии конца жизни реализация принципа принесения пользы и непричинения вреда приобретает дополнительный контекст, состоящий в том, чтобы при обеспечении соблюдения принципа автономии пациента найти необходимый баланс между лечением, имеющим цель сохранить жизнь пациента, и необходимостью максимально возможно облегчить его страдания. При этом очевидно, что оценка пользы должна осуществляться с учетом не только результатов лече-

ния болезни или симптомов, но также и качества жизни, включающего в том числе и психологическое благополучие пациента. Именно поэтому применительно к состоянию конца жизни в ст. L1110-5 Кодекса общественного здравоохранения Франции закреплено право человека на достойный конец жизни, сопровождаемый максимально возможным облегчением страданий, и обязанность медицинских работников использовать все имеющиеся в их распоряжении средства для обеспечения соблюдения этого права.

Такая же обязанность вытекает из текста Декларации Всемирной медицинской ассоциации «О неизлечимом заболевании» (далее — Декларация ВМА о неизлечимом заболевании), в которой применительно к ситуациям оказания медицинской помощи пациентам, находящимся в состоянии конца жизни, закреплено: «Обязанность врачей — лечить, где это возможно, облегчать страдания и защищать интересы своих пациентов. Не должно быть исключений из этого принципа даже в случае неизлечимой болезни» [9]. В предписании «лечить, где это возможно» заложен глубокий смысл, определяющий уместность лечения опять-таки с учетом принципа принесения пользы и непричинения вреда.

В случае если лечение, даже отвечающее медицинским показаниям, не приносит или перестает приносить какую-либо пользу, а пациент, подвергаясь такому лечению, испытывает постоянную боль и страдания, такое лечение следует рассматривать как явно диспропорциональное. В ст. L1110-5-1 Кодекса общественного здравоохранения Франции такое лечение характеризуется как «необоснованное упрямство». Если оно оказывается бесполезным, непропорциональным или не имеет никакого другого эффекта, кроме единственного искусственного поддержания жизни, оно может быть приостановлено или не предприниматься в соответствии с желанием пациента, а если пациент не в состоянии выразить свою волю, после соблюдения установленной законодательством коллегияльной процедуры. Другими словами, если руководствоваться принципом принесения пользы и непричинения вреда, продление жизни само по себе не должно являться единственной целью оказания медицинской помощи пациенту, находящемуся в состоянии конца жизни. Оказываемая медицинская помощь

должна быть в той же мере направлена на облегчение его страданий. И если врач находит, что он может облегчить страдания человека, находящегося в состоянии конца жизни, путем применения лечения, которое может привести к сокращению его жизни, указанная норма Кодекса общественного здравоохранения Франции позволяет при соблюдении установленной процедуры выбрать именно данный вариант лечения.

Возможность выбора между различными методами лечения, в том числе и лечения, которое оказывается пациенту, находящемуся в состоянии конца жизни, в своей основе должна опираться не только на критерий пропорциональности между его пользой и вредом, но и законодательное понимание самого лечения как медицинской услуги (или комплекса услуг), оказываемой медицинским работником.

В ст. 1 Закона о здравоохранении лечение понимается как комплекс медицинских услуг, направленных на устранение заболевания пациента. В таком понимании лечение включает вмешательство по улучшению состояния здоровья пациента, воздействуя на причины заболевания. Цель лечения — исцелить пациента от болезни или воздействовать на ее причину с тем, чтобы уменьшить ее влияние на здоровье пациента.

Такое понимание лечения представляется односторонним. Ведь лечение может включать также вмешательства, имеющие отношение не к этиологии заболевания, от которого страдает пациент, а направленные на устранение симптомов заболевания или преследующие заместительную цель в случае дисфункции какого-либо органа, например, диализ или искусственная вентиляция легких. Вмешательство, имеющее цель облегчить боль как важнейший клинический симптом заболевания, — это тоже лечение. В связи с этим более точным представляется определение лечения, которое дано в ст. 1 Федерального закона Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Федеральный закон РФ об основах охраны здоровья) [10]. Согласно указанной норме лечение представляет собой комплекс медицинских вмешательств, выполняемых по назначению медицинского работника, целью которых является устранение или облегчение проявлений заболевания или забо-

леваний либо состояний пациента, восстановление или улучшение его здоровья, трудоспособности и качества жизни.

В Декларации ВМА о неизлечимом заболевании обращается внимание на то, что клиническое лечение боли у неизлечимых пациентов имеет первостепенное значение с точки зрения облегчения страданий. Следовательно, если признать, что в состоянии конца жизни цель лечения должна заключаться не в искусственном продлении жизни пациента, а в улучшении ее качества посредством облегчения боли и страданий пациента, вызванных неизлечимым заболеванием, для достижения данной цели вполне обоснованным будет, с одной стороны, ограничить или прекратить лечение в смысле ст. 1 Закона о здравоохранении, которое не приносит какой-либо пользы (является неэффективным) или становится диспропорциональным, с другой стороны, усилить такие методы лечения, которые направлены на ослабление боли или любого симптома, вызывающего дискомфорт, даже если его проведение может привести к сокращению жизни пациента. В то же время применение такого подхода возможно только при соблюдении принципа автономии пациента, который способен принять осознанное решение, либо закрепленной в законодательстве коллегиальной процедуры принятия решений в тех случаях, когда пациент не в состоянии выразить свою волю.

Защита достоинства человека — необходимая правовая основа для применения препаратов, позволяющих ослабить или устранить восприятие пациентом невыносимой боли

Важным методом лечения, направленного на облегчение боли и страданий пациента, находящегося в состоянии конца жизни, является применение препаратов, позволяющих ослабить или устранить восприятие пациентом невыносимой боли. В то же время, в целях обеспечения прав пациента при применении таких препаратов необходимо учитывать специфику их действия на организм человека.

С одной стороны, использование препаратов для снятия боли и облегчения других симптомов, вызывающих страдания пациента, находящегося в состоянии конца жизни, является важным средством, обеспечивающим право пациента на доступ к обезболиванию. Как отмечается в Резолюции Всемирной медицинской ассоциации

«О доступе к адекватному лечению боли», доступ к адекватному обезболиванию является правом человека [11].

С другой стороны, поскольку терапевтическое действие таких препаратов основано как на анальгетическом (уменьшение болевой чувствительности), так и на седативном (успокаивающем, ослабляющем сознание) эффекте, это может вызвать неблагоприятные последствия, непосредственным образом затрагивающие права человека и его достоинство. Поэтому при их применении важным является соблюдение критерия соразмерности приносимой препаратом пользы (ослабление или устранение восприятия пациентом невыносимой боли или страданий) по сравнению с риском причинения вреда (наступления неблагоприятных последствий в результате действия препарата).

В публикации «Облегчение боли при раке» Всемирная организация здравоохранения, указывая, что использование обезболивающих препаратов является основой лечения онкологической боли, обращает внимание, что длительное использование сильных опиоидов не рекомендуется из-за возможности наступления таких неблагоприятных последствий, как развитие привыкания и физической и психологической зависимости [12]. Руководствуясь этими соображениями, ВОЗ предлагает так называемую трехступенчатую «лестницу обезболивания», предусматривающую пошаговое назначение анальгетиков от неопиоидных к слабым опиоидным, а при их неэффективности, применение сильнодействующих опиоидных средств. Так, для лечения у пациентов легкой боли, по мнению ВОЗ, достаточно неопиоидных препаратов, таких как аспирин, парацетамол или любой из нестероидных противовоспалительных лекарств. Для пациентов, испытывающих боль средней тяжести, в случае, если опиоиды не обеспечивают адекватного облегчения, лечение должно проводиться слабыми опиоидами (кодеин или альтернативный ему препарат). Для пациентов, испытывающих сильную боль, для лечения необходимо применять сильный опиоид, например, морфин [12].

Международная ассоциация по изучению боли в Заявлении «Опиоиды для обезболивания» обращает внимание на незаменимость опиоидов для лечения сильной кратковременной боли во время острых болезненных явлений и в конце жизни (например, боли, связан-

ной с раком). По ее мнению, хотя опиоиды и могут вызывать сильное привыкание, опиоидная зависимость редко возникает, когда опиоиды используются для кратковременного обезболивания, за исключением нескольких очень восприимчивых людей. По этим причинам Ассоциация поддерживает использование и доступность опиоидов в любом возрасте для облегчения сильной боли во время кратковременных болезненных явлений и в конце жизни [13].

Кроме риска развития привыкания и физической и психологической зависимости, Комитет по биоэтике Совета Европы в Руководстве по принятию решений о медицинском лечении в ситуациях конца жизни обращает внимание на возможность наступления следующих отрицательных последствий. Во-первых, чем сильнее препарат, тем активнее его седативное действие, ослабляющее сознание пациента вплоть до его полной потери. Следовательно, применение сильных седативных средств может привести к потере сознания, вплоть до необратимой, так что пациент утратит возможность коммуникации. Во-вторых, использование препаратов, имеющих сильный седативный эффект, даже если оно не имеет такой цели, может вызвать такой вторичный результат, как ускорение процесса умирания [14].

На риски паллиативной седации обращается также внимание в Декларации Всемирной медицинской ассоциации «О медицинской помощи в конце жизни» (Декларация ВМА о медицинской помощи в конце жизни). По мнению Всемирной медицинской ассоциации, паллиативная седация вплоть до потери сознания может быть предложена в очень ограниченных случаях, как правило, на поздних стадиях соматического заболевания, когда могут возникнуть некоторые симптомы, не поддающиеся стандартной терапии, и ожидаемая продолжительность жизни составляет несколько дней. В таких случаях паллиативная седация рассматривается как чрезвычайная мера в ответ на страдания, которые, по мнению пациента и врача, невыносимы. Паллиативная седация никогда не должна использоваться для преднамеренной смерти пациента или без согласия пациента, который остается психически дееспособным. Степень и сроки паллиативной седации должны быть пропорциональны ситуации. Дозировка должна быть тщательно рассчитана для облегчения симптомов, но все же

должна быть минимально возможной для достижения положительного эффекта [15].

Учитывая высокие риски наступления неблагоприятных последствий от действия сильных опиоидных препаратов, в законодательстве зарубежных стран строго регламентируются условия и порядок их применения. Например, в ст. L1110-5-2 Кодекса общественного здравоохранения Франции делается акцент на краткосрочности применения препаратов, имеющих сильный седативный эффект. По желанию пациента в целях облегчения страданий, глубокая и непрерывная седация, вызывающая сохраняющееся до смерти изменение сознания, связанное с обезболиванием и прекращением всего жизнеобеспечивающего лечения, применяется в следующих случаях:

— если пациент страдает неизлечимым заболеванием и его жизненный прогноз на краткосрочную перспективу предвещает не поддающиеся лечению мучения;

— если решение пациента с неизлечимым заболеванием прекратить лечение опасно для жизни в краткосрочной перспективе и может вызвать невыносимые мучения.

Если пациент не может выразить свою волю и при прекращении врачом жизнеобеспечивающего лечения, характеризуемого как необоснованное упрямство, последний применяет глубокую и непрерывную седацию, связанную с обезболиванием, вызывающую изменение сознания, сохраняющееся до смерти. Такая седация осуществляется на основании коллегиально принятого решения [8].

В Законе о здравоохранении вопросы применения опиоидных препаратов при оказании медицинской помощи пациентам, находящимся в состоянии конца жизни, не регламентированы. В п. 5 ст. 19 Федерального закона РФ об основах охраны здоровья указывается лишь на право пациента на облегчение боли, связанной с заболеванием, состоянием и (или) медицинским вмешательством, методами и лекарственными препаратами, в том числе наркотическими лекарственными препаратами и психотропными лекарственными препаратами. Учитывая важность данных вопросов для обеспечения права пациента на облегчение боли, с одной стороны, и угнетающее действие сильных опиоидов на центральную нервную систему человека, с другой, представляется целесообразным учесть в законодательстве следующие существенные моменты.

Во-первых, несмотря на риск возникновения вторичного результата в виде ускорения процесса умирания, целью применения опиоидных препаратов является облегчение боли и страданий пациента, находящегося в состоянии конца жизни, а не сокращение его жизни. В связи с этим применение опиоидных препаратов не должно использоваться для преднамеренной смерти пациента или без его согласия, если пациент может выразить свою волю.

Во-вторых, применение сильных опиоидных препаратов может начинаться только после того, когда становится очевидным, что любое проводимое и соответствующее состоянию пациента лечение не смогло принести ожидаемого облегчения.

В-третьих, в законодательстве должен быть предусмотрен четкий механизм применения опиоидных препаратов, предусматривающий случаи и условия их применения (например, возможность их использования не только для ослабления физической боли, но и для облегчения психологических или экзистенциальных страданий). С учетом указанных выше рекомендаций международных медицинских организаций о нежелательности длительного использования сильных опиоидов требует также обсуждения вопрос о целесообразности непрерывного применения сильнодействующих опиоидных препаратов в терминальной стадии вплоть до смерти пациента, когда оно сопровождается прекращением всякого лечения.

Право на соответствующий уход — важнейший элемент содержания права неизлечимо больного пациента на достойный конец жизни

Наряду с правом пациента на получение лечения, удовлетворяющего профессиональным медицинским требованиям и стандартам, и правом на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, его неотъемлемым правом является право на соответствующий уход. В Законе Республики Беларусь о здравоохранении данное право пациента специально не закреплено. В то же время в законодательстве зарубежных стран такое право зафиксировано (например, ст. L1110-5 Кодекса общественного здравоохранения Франции). Согласно ст. 6 Федерального закона РФ об основах охраны здоровья приоритет интересов пациента реализуется в том числе и путем обеспечения ухода при оказании медицинской помощи.

Особое значение обеспечение права на получение соответствующего ухода имеет для пациентов, находящихся в состоянии конца жизни. Его значение обусловлено допустимостью изменения цели оказываемой пациенту медицинской помощи в направлении перехода от лечения, направленного на устранение заболевания, к такому виду медицинской помощи, который обеспечивал бы качество жизни пациента. В Декларации ВМА о неизлечимом заболевании отмечается, что при уходе за неизлечимыми пациентами основная обязанность врача состоит в том, чтобы помочь пациенту в поддержании оптимального качества жизни посредством контроля симптомов и удовлетворения психосоциальных потребностей, а также дать пациенту возможность умереть достойно и с комфортом.

Подходом, направленным на улучшение качества жизни пациентов (взрослых и детей) и их семей, которые сталкиваются с проблемами в связи с опасными для жизни заболеваниями, является оказание паллиативной медицинской помощи [16].

В Декларации ВМА о медицинской помощи в конце жизни в качестве цели паллиативной помощи указывается достижение наилучшего возможного качества жизни за счет соответствующего облегчения боли и других неприятных физических симптомов, а также внимания к социальным, психологическим и духовным потребностям пациента.

В ст. 16 Закона о здравоохранении паллиативная медицинская помощь определяется как вид медицинской помощи, оказываемой при наличии у пациента неизлечимых, ограничивающих продолжительность жизни заболеваний, требующих применения методов оказания медицинской помощи, направленных на избавление от боли и облегчение других проявлений заболеваний, когда возможности иных методов оказания медицинской помощи исчерпаны, в целях улучшения качества жизни пациента.

С одной стороны, в предложенной законодателем дефиниции обоснованно указывается на использование при оказании паллиативной медицинской помощи таких методов, которые направлены на избавление от боли и облегчение других проявлений заболевания. Однако в данном понятии не прослеживается право пациента на получение соответствующего ухода. Очевидно, что понятие ухода охватывает не только лечение, включая медицинские процедуры, но

также и такие методы оказания медицинской помощи, которые, хотя и не требуют специальных медицинских умений, тем не менее предназначены для удовлетворения повседневных нужд пациента (например, личной гигиены и комфорта), его психосоциальных потребностей. В связи с этим более точно цель паллиативной медицинской помощи отражена в понятии, содержащемся в п. 1 ст. 36 Федерального закона РФ об основах охраны здоровья: паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан и направленные на облегчение боли, других тяжелых проявлений заболевания.

Право пациента, находящегося в состоянии конца жизни, на получение не только лечения, но и соответствующего ухода, является неотъемлемым правом человека, которое должно быть закреплено в законодательстве. При этом важно учитывать, что если в состоянии конца жизни и может ставиться вопрос об ограничении или прекращении лечения, не приносящего больше никакой пользы или ставшего диспропорциональным, то вопроса о прерывании ухода в рамках оказания паллиативной медицинской помощи возникать вообще не должно.

Уход за неизлечимо больным пациентом — это не только важный метод оказания паллиативной медицинской помощи, но и проявление со стороны медицинских работников уважения к личности человека. В связи с этим возникает вопрос о допустимости прекращения искусственного питания и гидратации пациента, который не в состоянии самостоятельно есть и пить. Решение этого вопроса зависит от того, признавать ли искусственное питание и гидратацию методами лечения либо формами ухода за пациентом, которые удовлетворяют его необходимые потребности. В случае признания искусственного питания и гидратации методами лечения они могут быть ограничены или прекращены на тех же условиях и в том же порядке, которые должны быть предусмотрены для ограничения или прекращения лечения. В случае же признания искусственного питания и гидратации формами ухода за пациентом они не могут быть прекращены, если только пациент, находящийся в состоянии конца жизни, не выразит желания сделать это.

В медицинском сообществе вопрос о целесообразности искусственного питания и гидратации как способов поддержания жизни пациентов, находящихся в предсмертном состоянии, является дискуссионным. В пользу признания искусственного питания и гидратации методами лечения называется то, что они назначаются пациенту по медицинским показаниям и включают выбор медицинских процедур (например, перфузия) и аппаратов (зонд для искусственного кормления), то есть являются разновидностями медицинских вмешательств. С другой стороны, пища и вода, получаемые пациентом, у которого сохраняется способность есть и пить, являются внешними условиями, отвечающими физиологическим потребностям, которые необходимо удовлетворять. С этой точки зрения искусственное питание и гидратация — это существенные элементы ухода, которые должны быть обеспечены, если пациент от них не отказывается.

По мнению экспертов ВОЗ, изложенному в Докладе Комитета экспертов ВОЗ «Обезболивание при раке и паллиативное лечение», искусственное питание следует рассматривать в одном ряду с другими методами лечения. В частности, отмечается, что право смертельно больных людей на спокойную смерть включает также «право на прерывание, прекращение таких мероприятий, как управляемое дыхание, химиотерапия, хирургическое вмешательство и вспомогательное питание» [17].

Во Франции искусственное питание и гидратация рассматриваются как методы лечения, которые могут быть прекращены на условиях и в порядке, предусмотренных для прекращения лечения. Это может быть либо выраженный пациентом отказ от лечения, либо принятое в рамках коллективной процедуры решение о прекращении лечения, не приносящего пользы и не имеющего никакого другого эффекта, кроме искусственного поддержания жизни (ст. L1110-5-1 Кодекса общественного здравоохранения Франции).

Представляется, что в случае однозначного признания нецелесообразности искусственного питания и гидратации как способов поддержания жизни пациента, находящегося в предсмертном состоянии, может возникнуть ситуация, когда такой пациент будет медленно умирать именно от голода и обезвоживания, а не по причине его болезни. В связи с этим более

взвешенным представляется подход Федеральной медицинской ассоциации Германии, которая в Принципах оказания медицинской помощи в конце жизни указывает: «Помощь состоит в паллиативном уходе и, соответственно, в заботе о больном и обеспечении базового ухода. К этому уходу не всегда следует относить кормление и гидратацию, поскольку для больного это может стать тяжелой нагрузкой. Однако если у больного появляются субъективные ощущения голода или жажды, то следует утолить жажду и голод» [18]. В любом случае в силу разных подходов к вопросу о влиянии искусственного питания и гидратации на качество жизни пациента, находящегося в состоянии конца жизни, данный вопрос требует дальнейшего более глубокого изучения, прежде чем его решение будет облечено в норму права.

Таким образом, уважение и обеспечение достоинства человека, обратившегося за оказанием медицинской помощи, составляет самую суть взаимоотношений врача и пациента. Из этого вытекает право пациента на получение лечения, соответствующего профессиональным медицинским требованиям и стандартам, право на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, и право пациента на соответствующий уход. Особое значение реализация этих прав приобретает при оказании медицинской помощи пациенту, который находится в состоянии конца жизни. В своей совокупности указанные права формируют собой право неизлечимого пациента на достойный конец жизни.

Полноценная реализация права неизлечимо больного человека на достойный конец жизни возможна только в случае соблюдения лицом, оказывающим медицинскую помощь, как принципа автономии пациента, так принципа принесения пользы и непричинения вреда. Влияние последнего состоит в том, что в ситуациях конца жизни именно с учетом принесения пользы и ограничения, насколько это возможно, любого вреда, должны приниматься решения, связанные не только с выбором того или иного метода лечения, но также и прекращением неэффективного лечения и переходом от такого лечения к уходу за пациентом.

На принцип принесения пользы и непричинения вреда опираются рекомендации медицинского сообщества по наиболее существенным аспектам оказания медицинской помощи пациентам,

находящимся в состоянии конца жизни, а также нормы законодательства зарубежных стран, которыми регламентируются наиболее важные вопросы защиты прав человека, находящегося в таком состоянии. Эти предписания показывают те направления, по которым может формироваться специальный правовой режим регулирования отношений, возникающих в связи с оказанием медицинской помощи пациентам, находящимся в состоянии конца жизни.

Контактная информация:

Мороз Владимир Петрович — к. ю. н., доцент, зам. директора по учебной работе. Институт переподготовки и повышения квалификации судей, работников прокуратуры, судов и учреждений юстиции Белорусского государственного университета. Ул. Советская, 14, 220030, г. Минск. Сл. тел: + 375 17 379-61-78, e-mail: morozv@bsu.by.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *The Belmont Report — Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. U.S. Department of Health & Human Services. Режим доступа: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/>. Дата доступа: 27.12.2022.
2. *Международный пакт о гражданских и политических правах* (Нью-Йорк, 16 дек. 1966 г.); ратифицирован Указом Президиума Верховного Совета Белорусской ССР от 5 окт. 1973 г. «О ратификации Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах и Международного пакта о гражданских и политических правах». Эталон. Законодательство Республики Беларусь. Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2022.
3. *Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах* (Нью-Йорк, 16 дек. 1966 г.); ратифицирован Указом Президиума Верховного Совета Белорусской ССР от 5 окт. 1973 г. «О ратификации Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах и Международного пакта о гражданских и политических правах». Эталон. Законодательство Республики Беларусь. Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2022.
4. *О здравоохранении: Закон Респ. Беларусь, 18 июня 1993 г., № 2435-XII*. Эталон. Законодательство Республики Беларусь. Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2022.
5. *Конвенция о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине ETS № 164* (Овьедо, 4 апр. 1997 г.). Council of Europe. Режим доступа: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>. Дата доступа: 27.12.2022.
6. *Пояснительный доклад к Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине [Электронный ресурс]*. Council of Europe. Режим доступа: <https://rm.coe.int/168066caa2>. Дата доступа: 27.12.2022.
7. Бэкон Ф. *О достоинстве и приумножении наук*. Сочинения. В 2-х т. Т. I. Сост., общая ред. и вступит. статья А. Л. Субботина. М.: Мысль; 1971. 590 с.
8. *Code de la sante publique*. Режим доступа: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665?etatTexte=VIGUEUR&etatTexte=VIGUEUR_DIFF. Дата доступа: 27.12.2022.
9. *WMA Declaration of Venice on terminal illness, adopted by the 35 World Medical Assembly (Venice, October 1983) and revised by the 57 WMA General Assembly (Pilanesberg, October 2006)*. World Medical Association. Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-venice-on-terminal-illness/>. Дата доступа: 27.12.2022.
10. *Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации, 21 нояб. 2011 г., № 323-ФЗ* // СПС «Консультант Плюс. Россия». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. Дата доступа: 27.12.2022.
11. *WMA Resolution on the access to adequate pain treatment, adopted by the 62 WMA General Assembly (Montevideo, October 2003) and amended by the 71 WMA General Assembly (Cordoba, October 2020)*. World Medical Association. Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-resolution-on-the-access-to-adequate-pain-treatment/>. Дата доступа: 27.12.2022.
12. *Cancer Pain Relief*. World Health Organization. Geneva. 1986. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>. Дата доступа: 27.12.2022.
13. *IASP Statement on opioids for pain management* (February, 2018). International Association for the Study of Pain. Режим доступа: <https://www.iasp-pain.org/advocacy/iasp-statements/opioids-for-pain-management/>. Дата доступа: 27.12.2022.
14. *Guide on the decision-making process regarding medical treatment in end-of-life situations*. Council of Europe. 2014. Режим доступа: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/guide-on-the-decision-making-process-regarding-medical-treatment-in-end-of-life-situations>. Дата доступа: 27.12.2022.
15. *WMA Declaration on end-of-life medical care, adopted by the 62 WMA General Assembly (Montevideo, October 2011)*. World Medical Association. Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-on-end-of-life-medical-care/>. Дата доступа: 27.12.2022.
16. *Паллиативная медицинская помощь: информационный бюллетень*. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/palliative-care>. Дата доступа: 27.12.2022.
17. *Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee*. World Health Organization. Technical Report Series. 804. Geneva. — 1990. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39524>. Дата доступа: 27.12.2022.
18. *Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung*. Deutsches Arzteblatt, Jg. 108, Heft 7 vom 8 Februar 2011, A 347 bis A 348. Bundesärztekammer. Режим доступа: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/Sterbebegleitung_17022011.pdf. Дата доступа: 27.12.2022.

REFERENCES

1. *The Belmont Report — Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*. U.S. Department of Health & Human Services. Available at: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/>. (accessed 27.02.2023).
2. *The International Covenant on Civil and Political Rights (New-York City, Dec. 16, 1966); ratified by the Decree of the Presidium of the Supreme Council of the Belarusian Soviet Socialist Republic at Oct. 5, 1973 «On ratification of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights and the International Covenant on Civil and Political Rights»*. ETALON. International treaties. Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk, 2023. [(in Russian)]
3. *The International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights (New-York City, Dec. 16, 1966); ratified by the Decree of the Presidium of the Supreme Council of the Belarusian Soviet Socialist Republic at Oct. 5, 1973 «On ratification of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights and the International Covenant on Civil and Political Rights»*. ETALON. International treaties. Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk, 2023. [(in Russian)]
4. *On the healthcare: The Law of the Republic of Belarus at June 18, 1993, № 2435-XII*. ETALON. Legislation of the Republic of Belarus. Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus. Minsk; 2023. [(in Russian)]
5. *Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164) (Oviedo, Apr. 4, 1997)*. Council of Europe (Official website). Available at: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>. (accessed 27.02.2023). [(in Russian)]
6. *Explanatory Report to the Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine*. Council of Europe (Official website). Available at: <https://rm.coe.int/168066caa2>. (accessed 27.02.2023). [(in Russian)]
7. Bacon F. *On the dignity and multiplication of sciences*. Works in two volumes. Vol. I. Comp., gen. red. and op. article A. L. Subbotina. M.: Mysl, 1971. 590 p. [(in Russian)]
8. *Code de la sante publique*. Режим доступа: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665?etatTexte=VIGUEUR&etatTexte=VIGUEUR_DIFF. (accessed 27.02.2023).
9. *WMA Declaration of Venice on terminal illness, adopted by the 35 World Medical Assembly (Venice, October 1983) and revised by the 57 WMA General Assembly (Pilanesberg, October 2006)*. World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-venice-on-terminal-illness/>. (accessed 27.02.2023).
10. *On the basics of health protection of the citizens in the Russian Federation: The Federal Law of the Russian Federation at Nov. 21, 2011, № 323 // SPS «Consultant Plus. Russia»*. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. (accessed 27.02.2023) [(in Russian)]
11. *WMA Resolution on the access to adequate pain treatment, adopted by the 62 WMA General Assembly (Montevideo, October 2003) and amended by the 71 WMA General Assembly (Cordoba, October 2020)*. World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-resolution-on-the-access-to-adequate-pain-treatment/>. (accessed 27.12.2022).
12. *Cancer Pain Relief*. World Health Organization. Geneva. 1986. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>. (accessed 27.12.2022).
13. *IASP Statement on opioids for pain management (February, 2018)*. International Association for the Study of Pain. Available at: <https://www.iasp-pain.org/advocacy/iasp-statements/opioids-for-pain-management/>. (accessed 27.12.2022).
14. *Guide on the decision-making process regarding medical treatment in end-of-life situations*. Council of Europe. 2014. Available at: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/guide-on-the-decision-making-process-regarding-medical-treatment-in-end-of-life-situations>. (accessed 27.12.2022).
15. *WMA Declaration on end-of-life medical care, adopted by the 62 WMA General Assembly (Montevideo, October 2011)*. World Medical Association. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-on-end-of-life-medical-care/>. (accessed 27.12.2022).
16. *Palliative care: news bulletin // World Health Organization (Official website)*. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. (accessed 27.02.2023). [(in Russian)]
17. *Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee*. World Health Organization. Technical Report Series. 804. Geneva. — 1990. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39524>. (accessed 27.12.2022).
18. *Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung*. Deutsches Arzteblatt, Jg. 108, Heft 7 vom 8 Februar 2011, A 347 bis A 348 [Электронный ресурс]. Bundesärztekammer. Available at: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/Sterbebegleitung_17022011.pdf. (accessed 27.12.2022).

Поступила 13.01.2023.

Принята к печати 27.01.2023.



Ю. К. АБАЕВ

ЖИЗНЬ, ОТДАННАЯ ЛЮДЯМ (к 120-летию со дня рождения И. А. ИНСАРОВА)

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Только жизнь, прожитая для других, стоит жизни.

А. Эйнштейн

Статья посвящена памяти известного государственного и общественного деятеля, заслуженного врача БССР, министра здравоохранения БССР, главного редактора журнала «Здравоохранение Белоруссии», профессора И. А. Инсарова. Освещены биографические данные, творческий путь, особенности личности, профессиональная, научно-педагогическая и организаторская деятельность.

Ключевые слова: И. А. Инсаров, биография, профессиональная, организаторская, научно-педагогическая деятельность.

The article is dedicated to the memory of the famous statesman and public figure, honored doctor BSSR, minister of health of the BSSR, editor-in-chief of the journal «Healthcare of Belarus», professor I. A. Insarov. Biographical data, creative path, personality traits, professional, scientific, pedagogical and organizational activities are highlighted.

Key words: I. A. Insarov, biography, professional, organizational, scientific and pedagogical activity.

HEALTHCARE. 2023; 5: 64—71.

LIFE GIVEN TO PEOPLE (to the 120th anniversary of the birth of I. A. Insarov)

Yu. K. Abayev

Прошло 40 лет после ухода из жизни Ивана Анисимовича Инсарова — государственного и общественного деятеля, заслуженного врача БССР, министра здравоохранения БССР, главного редактора журнала «Здравоохранение Белоруссии». Одно из определений слова «самородок», которое дает «Толковый словарь русского языка» — это человек, обладающий большими природными дарованиями, талантами. Таким самородком и был профессор И. А. Инсаров.

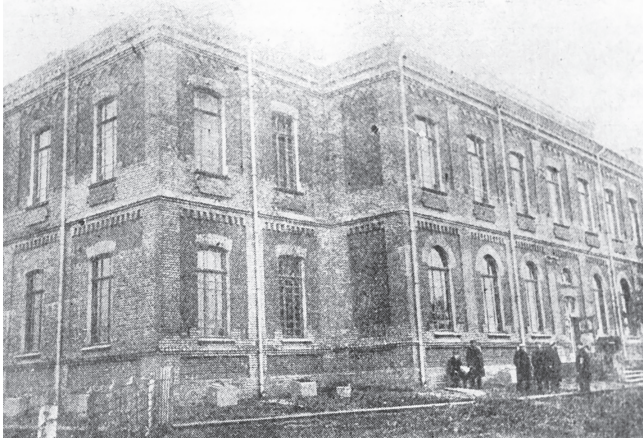
Родина Ивана Анисимовича — деревня Селище Слуцкого района Минской области. Слуцкая земля богата талантами. Отсюда родом А. Я. Крассовский (1821—1898) — один из основоположников научного акушерства и оперативной гинекологии в России профессор Санкт-Петербургской Медико-хирургической академии; С. А. Косберг (1903—1965) — создатель ракетного двигателя, который вывел на околоземную орбиту космический корабль Ю. А. Гагарина. Можно назвать еще немало имен известных ученых, медиков, педагогов. И. А. Инсаров принадлежит к этой плеяде известных сыновей Слуцкого края.

Родился Иван Анисимович 8 февраля 1903 г. в крестьянской семье. Его отец, не знавший гра-

моты, с трудом умевший расписаться, очень хотел, чтобы сын получил образование. Несмотря на трудности, И. А. Инсаров заканчивает Ивань-Огородниковское земское народное



И. А. Инсаров (1903—1983)



Медицинский факультет БГУ
(ул. Университетская), 1921 г.

училище, затем школу 2-й ступени в Слуцке. Среди сверстников он выделялся настойчивостью и серьезным отношением к учебе. В 1921 г. в БССР открылось первое высшее учебное заведение — Белорусский государственный университет и в 1922 г. И. А. Инсаров становится студентом медицинского факультета.

Среди учителей студента И. А. Инсарова были первые заведующие кафедрами, профессора: декан медицинского факультета, невролог М. Б. Кроль, акушер-гинеколог М. Л. Выдрин, терапевты Ф. О. Гаусман и С. М. Мелких, патологоанатом И. Т. Титов, хирург Е. В. Корчиц, педиатр В. А. Леонов, микробиолог Б. Я. Эльберт. После окончания университета в 1927 г. молодой врач направлен на сельский врачебный участок в село Могильное Узденского района Минской области, где быстро завоевывал авторитет среди местного населения. Он оказывал медицинскую помощь, вел борьбу с предрассудками, пропагандировал здоровый образ жизни. Затем была служба в Красной Армии.

В 1929 г. после увольнения в запас назначен главным врачом поликлиники г. Борисова. В 1931 г. И. А. Инсарова направляют на курсы специализации по нервным и психическим болезням в г. Минск. Первыми учителями, оставившими глубокий след в его становлении как врача-невропатолога были профессора М. Б. Кроль и Д. А. Марков, доцент А. А. Смирнов. После окончания курсов Иван Анисимович работал невропатологом в поликлинике и 1-й Советской больнице г. Борисова, заместителем главного врача больницы и председателем районного комитета профсоюза медработников. В 1937 г. Наркомздрав БССР перевел И. А. Инсарова в Госу-

дарственный институт физиотерапии, ортопедии и неврологии (ГИФОН), где он работал врачом-ординатором, затем — заведующим неврологическим стационаром. В 1941 г. назначен на должность заместителя заведующего Минским областным отделом здравоохранения.

26 июня 1941 г. И. А. Инсаров призван в Красную Армию, вначале он — заместитель начальника эвакогоспиталя, затем — начальник госпиталя. С августа 1942 г. — в оперативной группе Наркомздрава БССР. После организации Белорусского штаба партизанского движения в сентябре 1942 г. назначен врачом материально-технического отдела штаба, а после организации санитарного отдела штаба в марте 1943 г. — начальником этого отдела. В своих воспоминаниях начальник штаба партизанского движения П. З. Калинин писал: «Санитарный отдел возглавил опытный врач Инсаров И. А., который провел большую работу по организации обеспечения медицинским имуществом и медикаментами партизанских отрядов и бригад по эвакуации больных и раненых и оказании им необходимой медицинской помощи».

Партизанское движение в Беларуси — уникальное, масштабное, хорошо организованное явление. К моменту освобождения Беларуси в 1944 г. на ее территории действовало около 1300 партизанских отрядов. Благодаря активной деятельности санитарного отдела налажено организационно-методическое руководство



И. А. Инсаров, 1928 г.



Майор м/с И. А. Инсаров с сотрудниками санитарного отдела
Белорусского штаба партизанского движения, 1945 г.

медицинской службой партизанских формирований, снабжение партизанских соединений медицинским имуществом, перевязочными средствами, укомплектование медицинскими кадрами, эвакуация с лесных аэродромов на оккупированной территории в тыл на Большую землю раненых партизан и гражданских лиц. За полтора года партизанам было доставлено около 44 тонн медикаментов, тысячи раненых вывезены в советский тыл.

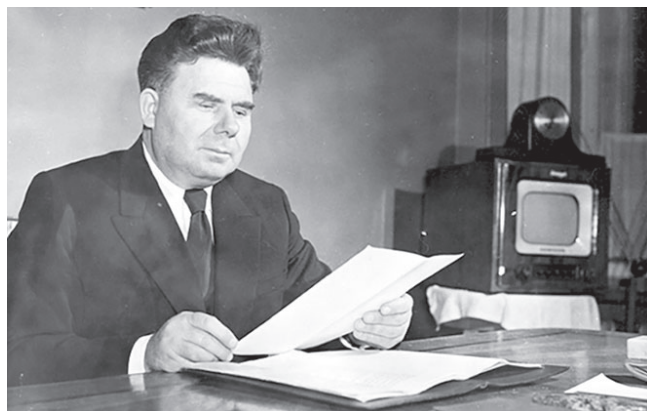
И. А. Инсаровым дано теоретическое обоснование содержания и характера деятельности санитарных частей партизанских формирований, которые зависели от боевой обстановки, места дислокации и состава подразделения. Обычно в партизанских бригадах организовывали госпитали на 15—20 коек, в соединениях — до 100 коек. Вот как описывает Иван Анисимович организацию медицинской помощи 1-й Минской партизанской бригады в операции по разгрому фашистского гарнизона в поселке Смилевичи в ноябре 1942 г.: «Для медицинского обеспечения операции в каждый отряд был направлен медицинский работник. В первый отряд — врач, а во второй и третий — фельдшера, в роту — медицинская сестра. В распоряжении начальника медицинской службы каждого отряда имелся транспорт — две са-

нитарные повозки. Раненые из отрядов доставлялись на передовой медицинский пункт бригады, откуда в госпиталь бригады». В боевой обстановке большое значение имело взаимодействие бригадных госпиталей между собой. Опытных хирургов приглашали для проведения операций в соседние отряды, при необходимости происходил обмен наборами операционного инструментария. Работа медицинской службы партизанских формирований была достаточно эффективной — 78,4 % раненых возвращены в строй, 15,8 % — эвакуированы в тыл, 3,4 % —

умерли, 2,4 % — признаны инвалидами. Эффективной была и терапевтическая помощь — 99,5 % больных партизан выздоровели.

На основе материалов деятельности санитарного отдела штаба партизанского движения, и личного опыта Иван Анисимович подготовил и успешно защитил кандидатскую диссертацию «Организация и деятельность медицинской службы в партизанских соединениях Белоруссии в годы Великой Отечественной войны» (1948 г.), которая стала основным источником для всех, кто изучает вопросы оказания медицинской помощи партизанам. Перу Ивана Анисимовича принадлежат многочисленные публикации о партизанской медицине, структуре, особенностях подготовки кадров, о медицинском обеспечении боевых операций и медицинских работников, которые самоотверженно трудились в экстремальных условиях военного времени.

После окончания войны в 1947 г. И. А. Инсарова назначают заместителем директора, затем директором Белорусского НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. Самым значительным периодом в его жизни, когда он реализовал свой творческий потенциал и накопленные знания были годы в должности министра здравоохранения БССР.



Министр здравоохранения И. А. Инсаров (1948—1966)

Деятельность на посту министра для Ивана Анисимовича началась в сложных условиях. Создаваемые в послевоенное время медицинские учреждения располагались в непригодных помещениях, отсутствовали водопровод, канализация, часто и освещение. Отмечался высокий уровень заболеваемости тифом, малярией, трахомой, туберкулезом, кожными и венерическими заболеваниями. Забота о восстановлении разрушенных учреждений здравоохранения, подготовка медицинских кадров, строительство лечебно-профилактических и научно-исследовательских учреждений целиком захватили И. А. Инсарова. Человек деятельной и кипучей энергии — он успевал повсюду. Его можно было увидеть на строительстве больничных корпусов, на врачебных участках и ФАПах в самых отдаленных уголках республики. Везде он находил возможность помочь, посоветовать, подбодрить. И люди были благодарны за это.

Более 18 лет Иван Анисимович руководил здравоохранением республики. За это время создана и укреплена сеть лечебно-профилактических учреждений, медики республики добились больших успехов в оказании медицинской помощи населению. Излечены десятки тысяч больных трахомой, ликвидирована заболеваемость малярией, детским параличом, сведена до единичных случаев дифтерия, улучшились демографические показатели: возросла рождаемость, уменьшилась смертность, увеличилась продолжительность жизни. Подготовлены опытные

кадры врачей и организаторов здравоохранения. В республике открывались и строились участковые больницы не менее чем на 35 коек с клиничко-диагностическими лабораториями и физиотерапевтическими кабинетами. К 1962 г. районные больницы укомплектованы врачами основных специальностей. В 1950—60-х гг. произошли существенные изменения в оказании медицинской помощи жителям городов. Завершено объединение амбулаторно-поликлинических учреждений с больницами, утвердился участково-территориальный принцип обслуживания, организованы медико-санитарные части при крупных промышленных предприятиях, введено 6-летнее обучение в медицинских институтах. В городах развивались специализированные виды медицинской помощи, открыты 3 клинические больницы в Минске, 3 областные детские больницы, построены корпуса нескольких научно-исследовательских институтов, началось строительство Республиканской клинической больницы в пос. Боровляны под Минском. Иван Анисимович часто бывал в зарубежных командировках (США, Австрия, Чехословакия, Югославия, Куба, Монголия, Финляндия), где представлял здравоохранение республики.

Наряду с активной организаторской деятельностью И. А. Инсаров плодотворно занимал научной и педагогической работой. Он выдвигает более совершенные формы и методы организации оказания медицинской помощи и медико-санитарного обслуживания населения,



И. А. Инсаров с учеными-медиками, 1955 г.

которые базировались на глубоком знании состояния сети учреждений и кадров здравоохранения, а также предпосылок развития народного хозяйства республики. Среди научных работ следует отметить «Условия жизни и здоровье населения Белоруссии», «К вопросу о врачебных ошибках», «Основные направления в деятельности органов здравоохранения Белоруссии в послевоенные годы» и др. Всего перу И. А. Инсарова принадлежит более 80 публикаций. Он был членом Союза журналистов СССР и соредактором отдела Большой медицинской энциклопедии.

В 1951—1953 г. Иван Анисимович заведовал кафедрой организации здравоохранения БелГИУВ. В 1952 г. ему присваивают ученое звание доцента, в 1964 г. — профессора. В 1967—1971 г. И. А. Инсаров возглавлял созданную им кафедру гражданской обороны БГУ, где была организована подготовка медицинских сестер запаса; по ее образцу вскоре начали создавать аналогичные кафедры в вузах немедицинского профиля.

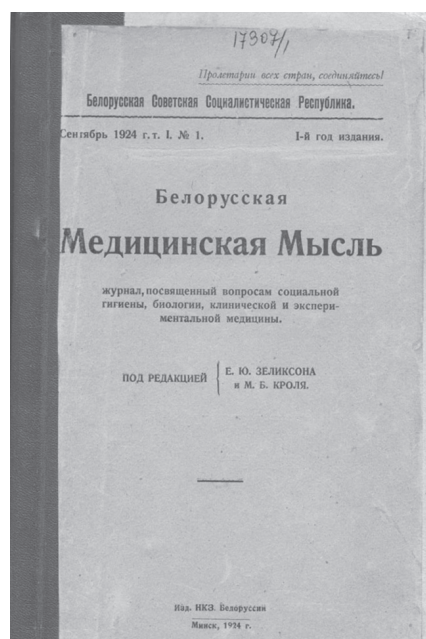
В 1966 г. Иван Анисимович ушел на пенсию, но его деятельная натура не могла смириться с вынужденным бездействием. Учитывая большой организаторский опыт, эрудицию и широкий кругозор, ему предложили возглавить редакцию журнала «Здравоохранение Белоруссии». Дав согласие, Иван Анисимович в течение 12 лет успешно работал в должности главного редактора.

Следует отметить, что в советский период вплоть до 1993 г. журнал «Здравоохранение Белоруссии» был единственным медицинским журналом в республике, что налагало особую ответственность на главного редактора. Решение о создании ежемесячного научно-популярного журнала — официального органа Народного комиссариата здравоохранения БССР принято правительством республики в августе 1921 г. В сентябре 1924 г. начал выходить журнал — первая ласточка возрождающейся отечественной медицинской мысли под названием «Белорусская медицинская мысль» (предшественник журнала «Здравоохранение»).

С 1925 по 1929 г. журнал выходил на белорусском языке под названием «Беларуская мэдычная думка», а с 1938 г. — «Медицинский журнал БССР». Журнал стал родоначальником белорусской медицинской периодики, заложил ее идеологические и организационные основы. Во время Великой Отечественной войны и несколько лет после нее журнал не издавался. Новый этап в истории «Здравоохранения» начинается в 1954 г., когда правительство республики приняло решение о возобновлении выпуска журнала. В январе 1955 г. вышел первый номер издания. В обращении к читателям подчеркивалось: «... журнал «Здравоохранение Белоруссии» — орган Министерства здравоохранения БССР — будет освещать организационные формы и методы деятельности



Главный редактор И. А. Инсаров (1967—1979)



Журнал «Белорусская медицинская мысль» № 1, 1924 г.

органов здравоохранения и его научных и лечебных учреждений, достижения медицинской науки, новейшие методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, передовой опыт работы учреждений здравоохранения и медицинских работников». В каждом номере публиковались передовые статьи по актуальным вопросам организации здравоохранения и медицинской науки.

В 1950—60-х гг. в республике решались задачи повышения доступности врачебной помощи в городе и на селе, улучшения санитарных условий труда и быта населения, развития специализированной медицинской помощи. В 70-х гг. XX в. произошли коренные изменения в здравоохранении страны. Значительно возросло число научных и лечебных учреждений, улучшилось материально-техническое оснащение. Эти перемены требовали наличия квалифицированного медицинского персонала, улучшения качества и повышения культуры оказания медицинской помощи. Журнал «Здравоохранение Белоруссии» своими публикациями содействовал росту профессионализма медиков, способствовал пропаганде и внедрению в практику отечественных научных разработок, получивших признание не только в республике, но и в СССР. Это методы оживления детей, родившихся в асфиксии (И. С. Легенченко, Л. С. Персианинов), применение противотуберкулезной вакцины (Б. Я. Эльберт), лечение рубцовых сужений пищевода и желудка (И. М. Стельмашонок и др.), протезирование клапанов сердца (А. В. Шотт), хирургические методы лечения врожденных аномалий мочеполовых путей (А. И. Михельсон, Н. Е. Савченко, В. А. Мохорт).

Журнал стал популяризатором достижений в рамках сформированных в республике научных проблем — медицинская кибернетика (Г. И. Сидоренко, Н. С. Мисюк), ишемия головного мозга (И. П. Антонов, Е. Ф. Лунец), медицинская генетика (Ю. В. Гулькевич, Г. И. Лазюк), гипертермия в онкологии (Н. Н. Александров), борьба с трансмиссивными инфекциями (В. И. Вотяков). Разработанные методы лечения онкологических, неврологических, урологических, инфекционных больных, новые способы стабилизации крови стали известны далеко за пределами республики. В журнале систе-



Заседание редколлегии журнала «Здравоохранение» и УМС Минздрава. 1972 г.

матически публиковались материалы о работе Ученого медицинского совета Минздрава, Главного бюро рационализаторов и изобретателей, научных медицинских обществ.

В каждом номере были статьи известных ученых, регулярно печатались работы практических врачей. Это позволяло обобщать передовой опыт и сделать его достоянием медиков республики. Практиковались такие формы работы, как дискуссии за круглым столом, читательские конференции, выездные заседания редколлегии. Журнал оперативно откликался на события в республике и за рубежом, возросла научная ценность публикуемых материалов.

И. А. Инсаров поддерживал тесные творческие связи с руководителями медицинских журналов и научных учреждений других республик. В Минске неоднократно бывали ведущие ученые-медики Советского Союза, с которыми его связывали не только деловые, но и дружеские отношения. На страницах журнала публиковались проблемные статьи известных российских ученых — академиков В. А. Энгельгардта, В. В. Парина, Н. Н. Блохина, Б. В. Петровского, Е. М. Тареева, М. С. Вовси, Н. И. Гращенкова, А. Ф. Тура, В. И. Стручкова, А. М. Чернуха, Н. П. Бочкова, В. В. Канепа, Е. И. Чазова.

Несмотря на небольшой объем журнала, складывается впечатление, что это школа с огромным числом учеников, в которой оттачивалось врачебное мастерство, апробировались лечебные технологии, зарождались новые

научные теории. Даже в небольших публикациях журнал стремился донести до читателей максимум полезной информации.

Благодаря целеустремленности и упорству Ивана Анисимовича, усилиям редколлегии и профессионализму редакции возрос авторитет журнала, он стал массовым научно-практическим изданием, играющим важную роль в формировании научного мировоззрения и профессиональной подготовки медиков республики.

Журнал превратился в своеобразного арбитра, без авторитетного мнения и поддержки которого была невозможной реализация ни одной плодотворной идеи. Тираж журнала в 1970-х гг. достигал 22 000 экз. — небывалая величина для периодических медицинских изданий в СССР. Его выписывали национальные библиотеки и частные лица не только в республиках Советского Союза, но и в Болгарии, Венгрии, ГДР, Монголии, Польше, Румынии, Чехословакии, Югославии, Австралии, Англии, Бельгии, Индии, Канаде, Нидерландах, США, Финляндии, Франции, Японии.

Признанием успешной деятельности журнала «Здравоохранение Белоруссии» является награждение в 1974 г. одним из первых среди периодических изданий республики Почетной Грамотой Верховного Совета БССР, а также специальным Дипломом Министерства здравоохранения СССР.

В успешной и многоплановой работе И. А. Инсарова большое значение имели его личные качества — природный талант, мудрость, доброжелательность, порядочность, человечность. Превыше всего стояли интересы дела. Сам трудился очень много, его рабочий день был чрезвычайно насыщен, по сути, не нормирован. Вспоминая нелегкие годы юности, говорил: «Все приобретается трудом и лишениями, но чем тяжелее труд, тем выше награда». Организованности главного редактора можно было позавидовать. Лекции, экспертная деятельность, поездки и выступления на конференциях, приходилось удивляться, как при огромной занятости он на все находил время, сохраняя при этом высокую работоспособность.

Несмотря на постоянную занятость, Иван Анисимович был открытым человеком, полон



В редакции журнала «Здравоохранение Белоруссии», 1972 г.

доброжелательного интереса к людям, не был злопамятен. В жизни руководствовался принципом «слабый — мстит, сильный — прощает, мудрый — забывает». Говорил: «Жизнь слишком коротка, чтобы помнить обиды». Тонко чувствовал людей, заряжал их созидательной энергией, добро и человечность передавались всем, с кем он соприкасался. Был убежден, что ценности создаются непрерывным трудом, а добродетель человека измеряется не его необыкновенными усилиями, а ежедневным поведением. Внешность соответствовала его духовному облику: невысокая, немного сутулая фигура, спокойные движения; лицо с правильными чертами, высокий лоб, острый, внимательный взгляд, ясные глубокие глаза, в которых отражалась постоянная работа пытливого мысли. Говорил неторопливо и внятно; голос — мягкий и чистый, но стоило появиться сомнению, он твердел, глаза делались строгими и повелительными. Вызывали уважение эрудиция и самодисциплина Ивана Анисимовича. Свои мысли излагал ясно и четко, принятое решение формулировал просто и понятно, рекомендации были хорошо аргументированы и носили конкретный характер. В голосе редко слышались повелительные нотки, они были не нужны, так как авторитет базировался не на занимаемой должности, ученой степени и высоком звании, а на обширных знаниях и опыте.

На его пути нередко встречались преграды, но он никогда не падал духом, считая, что пессимизм и медицина занятия несовместимые. В жизни у него были определенные правила, которые помогали в достижении поставленной цели:

- Трудности делают жизнь интересной, а их преодоление наполняет жизнь смыслом.

- Когда человек не имеет цели, он ничего не видит. Цель обостряет зрение.
- Человеку всегда кажется, что у него сил намного меньше, чем на самом деле.
- Нет людей хороших и плохих, а есть учителя.
- Есть только один способ избежать критики: ничего не делать и ничего не говорить.
- На дороге жизни всегда есть препятствия. Они будут камнями преткновения или ступенями вверх, все зависит от того, как их использовать.

- Единственный человек, который несет ответственность за то, что происходит в твоей жизни — ты сам. Не трать время на то, чтобы обвинять других людей или обстоятельства в своих неудачах. Если хочешь чего-то добиться, подумай, что нужно сделать, чтобы достичь этого.

Деятельность И. А. Инсарова обрела все виды признания. Он известный государственный и общественный деятель, ученый богатством своих идей и творческой активностью, способствовавший успешному развитию отечественного здравоохранения, целиком отдававший свой ум и знания делу, будь то работа врача, министра или главного редактора журнала. Об этом свидетельствуют награды: ордена Ленина, Октябрьской Революции и Красной звезды, три ордена Трудового Красного Знамени, орден Знак Почета, многочисленные медали, Почетная Грамота Верховного Совета БССР, Почетное звание «Заслуженный врач БССР», знаки «Отличник здравоохранения», «Отличник печати».

Когда настигла тяжелая болезнь, Иван Анисимович не захотел изолировать себя от внешней жизни, переходить на полуинвалидное существование. В работе он видел противоядие



Могила И. А. Инсарова. Восточное кладбище, г. Минск

от опасности превратиться в человека, для которого болезнь становится основным занятием. Стойкий организм еще прочно связывал его с этим миром, но как врач он чувствовал скорый уход из жизни. Скованный неизлечимой болезнью, мужественно скрывал боль, до последнего вздоха демонстрируя величие духа, и когда смерть подступила вплотную, 16 февраля 1983 г. встретил ее без жалоб и стонов.

В пестрой, калейдоскопически меняющейся жизни И. А. Инсаров всегда будет этическим ориентиром. Его талант принадлежит Беларуси, где он родился и вырос, стал врачом, ученым, крупным организатором здравоохранения, на всю жизнь сохранившим сердце, беззаветно преданное своему Отечеству.

Контактная информация:

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

Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение».

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

Сл. тел. +375 17 368-86-82.

Конфликт интересов отсутствует.



Н. Ф. СОРОКА

ФРАНЦИСК СКОРИНА И ЕГО БОЛЕЗНИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Впервые в исторической и медицинской литературе представлены рассуждения автора о возможной болезни у Франциска Скорины — подагре. Автор приводит три аргумента в пользу этого заболевания, которые заключаются в следующем: гениальность Скорины, положение его ног на гравюре с автопортретом и работа садовником у чешского короля. В статье обсуждаются и другие интересные наблюдения, вытекающие из анализа автопортрета Скорины.

Ключевые слова: Франциск Скорина, гравюра с автопортретом, подагра.

For the first time in the historical and medical literature the author's arguments are presented about the possible illness of Francis Skaryna — gout. The author gives three arguments in favor of the possibility of this disease. The described arguments are Skaryna's genius, the position of his feet on the self-portrait engraving and his job as a gardener for the Czech king. There are some other interesting observations in the article, arising from the analysis of Skaryna's self-portrait.

Key words: Francis Skaryna, self-portrait engraving, gout.

HEALTHCARE. 2023; 5: 72—80.

FRANCIS SKARYNA AND HIS ILLNESSES

N. F. Soroka

Франциск Скорина (1486—1490, Полоцк — 1551, Прага) — колосс белорусского и европейского Ренессанса, доктор медицины, книгоиздатель, переводчик, оригинальный мыслитель и художник. В последние десятилетия чередой один за другим прошли ряд славных юбилеев, связанных с жизнью и деятельностью Ф. Скорины. Организация Объединенных Наций по вопросам образования, науки и культуры (ЮНЕСКО) объявила 1990 г. годом Ф. Скорины. В ряде стран широко отмечалось 500-летие со дня рождения выдающегося просветителя, славянского первопечатника и первого ученого доктора медицины Ф. Скорины из Полоцка. Празднования проводились в Москве, Минске, Полоцке, Вильнюсе, Варшаве, Киеве, Кракове, Праге, Париже, Нью-Йорке и других городах. В Минске состоялись заседания Международной ассоциации белорусистов, юбилейная сессия АН БССР, торжественное собрание общественности с участием ученых СССР, Польши, Чехословакии, Англии, Канады, Германии и др. Большие праздничные торжества прошли в Полоцке. К юбилею Ф. Скорины были выпущены его работы, книги о его жизни, юбилейные марки, открытки, конверты, организованы выставки книг [1].

В 2012 г. отмечалось 500-летие получения Ф. Скориной диплома доктора медицины в Па-

дуанском университете (Италия, 1512). В 2017 г. праздновали 500-летие белорусского книгопечатания по случаю издания Библии Ф. Скорины (1517). К этой годовщине было осуществлено еще одно, наиболее полное, факсимильное воспроизведение всех изданий Скорины в 20 томах. И, наконец, знаковым был 2022 г. — 500-летний юбилей со дня открытия первой типографии в Вильнюсе и первой печатной книги — «Малой подорожной книжки» в Восточной Европе (1522). Теперь основные 500-летние юбилеи выдающегося деятеля Средневековья, нашего знаменитого земляка позади, наступили обычные будни. В спокойной обстановке можно порассуждать не о возвышенном, духовном, а о земном.

О Франциске Скорине написано очень много. Авторы научных работ обсуждают различные аспекты жизни и деятельности Ф. Скорины, особенности его языка, его работу в разных странах Европы, символику и содержание его гравюр и многое другое. Сегодня Ф. Скорина признается историками одним из выдающихся просветителей XVI в. Его имя стоит в одном ряду с такими титанами Возрождения, как Леонардо да Винчи, Рафаэль, Микеланджело, Томас Мор, Эразм Роттердамский. Этот «сын из Полоцка» был уникальной личностью. Его творчество

изучают историки, философы, филологи и многие другие исследователи [1].

Несмотря на большую работу, проделанную несколькими поколениями исследователей, в биографии Скорины все еще существует много пробелов и неразгаданных тайн. Не установлены точные даты его рождения и смерти, неопределенным остается время после его ухода с поста королевского садовника в 1539 г. [2].

К сожалению, ни в одном литературном источнике, ни в доступных архивных материалах мы не нашли сведений о здоровье или болезнях Ф. Скорины. Здоровыми не умирают. Как и большинство людей, Ф. Скорина, очевидно, чем-то болел. Врачебное любопытство стимулировало нас хотя бы что-то узнать о состоянии здоровья или болезни доктора Ф. Скорины. Ни слова о здоровье Ф. Скорины не сказано и в книге, написанной врачом Дональдом Кодером [3]. В литературном эссе автор, американский врач-хирург, дает свое видение жизненного и творческого пути выдающегося мыслителя XVI в. Ф. Скорины, и ни слова не сказано о здоровье. Только в пьесе белорусского драматурга А. Курейчика «Скорина» приводится художественный вымысел: «старость великого человека «с опухолью в животе». Это высказывание ничем и никем не подтверждено.

Не претендуя на достоверность, хотелось бы изложить наши предположения о возможной болезни у Ф. Скорины. Пусть скориноведы, историки и исследователи либо опровергают, либо соглашаются с нашими предположениями, нашей версией возможной болезни Ф. Скорины. По нашему мнению, Ф. Скорина **мог страдать подагрой**. Представим три аргумента в пользу этого предположения.

Подагра (дословно «нога в капкане») известна медицине уже несколько тысяч лет как болезнь «нарушенного обмена веществ». Из-за яркой клинической картины, мучительных и невыносимых страданий, связанных с приступообразными болями в суставах, преимущественно суставах ног, подагру «забыть» невозможно. Трудно найти заболевание, имеющее столько «художественных» названий и эпитетов: «болезнь королей, гениев, аристократов, избытия», «барская хворь», «царица болезней», «барская болезнь», «пиратская болезнь», «капля яда» и другие. Подагра вызывает жестокие боли и отеки суставов, особенно суставов ног и чаще всего большого пальца стопы.

Подагрой заболевают обычно в возрасте после 30—40 лет, в основном это «мужская» болезнь. Мужчины болеют подагрой в 9—10 раз чаще женщин.

Итак, аргумент первый

Можно ли считать Ф. Скорину гением. Безусловно, да. Он был человеком разносторонне талантливым, обладал энциклопедическими знаниями, удивительной работоспособностью, необузданным желанием просвещения для соотечественников простолюдинов. Если память о человеке жива и через полтысячи лет, заслуживают этого только гении. Его имя знают все, но его книг почти никто не читал. Ф. Скорину ценят не только белорусы, но и чехи, литовцы, в других соседних и дальних краях.

По мнению немецкого исследователя Эмиля Люка, «гениальность идентична наивысшей продуктивности, а гений продуктивен непрерывно, потому что именно творчество является его сущностью, именно превращение слова в дело» [4]. По Оксфордскому словарю (Cambridge Dictionary) гений — это природная интеллектуальная сила необычайно высокого типа, исключительная способность к творчеству, требующему воображения, оригинального мышления, изобретения или открытия.

Таким образом, термин «гениальность» предполагает врожденную способность к продуктивной деятельности в той или иной области. Гений, в отличие от таланта, представляет собой не просто высшую степень одаренности, а связан с созданием качественно новых творений. Во всех случаях гений — это прежде всего экстремальное напряжение индивидуально присущих талантов, это величайший, непрерывный труд, рассчитанный на века, вопреки непризнанию, равнодушию, презрению, нищете. Все эти характеристики в полной мере относятся и к Ф. Скорине.

Неординарность личности Ф. Скорины проявилась уже в молодые годы. Подтверждением этого может служить блестящая сдача экзаменов на достоинство доктора медицины. На экзамены в Падуанский университет (Италия), самый авторитетный в области медицины университет в тогдашней Европе, в 1512 г. прибыл «некий очень ученый молодой человек, доктор свободных наук, бедный ... из чрезвычайно далеких краев... Этот молодой человек и упомянутый доктор называется пан Франциск, сын покойного пана Луки Скорины из Полоцка,

русин». На заседании коллегии врачей (Святой коллегии) университета в костеле Святого Урбана «он проявил себя настолько похвально и очень достойно во время этого своего строгого экзамена, цитируя заданные ему вопросы и прекрасно опровергая доводы против, что получил единодушное одобрение всех без исключения присутствующих ученых, и было признано, что он имеет достаточные знания в медицине». В протоколы испытаний внесены имена 24 врачей членов коллегии и пяти свидетелей [5]. И сегодня на стенах «зала сорока» Падуанского университета висят фресковые портреты сорока его величайших выпускников, среди которых, второй после Галилео Галилея, — портрет Ф. Скорины.

Медицина и книгоиздание составляли две грани основной деятельности Ф. Скорины. И в докторском искусстве Ф. Скорина был профессионалом высочайшего уровня. Вот как отзывался о нем как о докторе медицины герцог Альбрехт Бранденбургский — великий магистр Тевтонского ордена, первый герцог Пруссии, основатель Кенигсбергского университета: «...Замечательный и всесторонне опытный муж Франтишек Скорина из Полоцка, доктор свободных наук и медицины, талантливый профессор». И далее: «...Обратив внимание как на его явные и изумительные способности, так и на прекрасное мастерство, что он демонстрирует с удивительным талантом и осведомленностью, которую приобрел, по-видимому, не иначе как через свою усердную работу и путешествия ради постижения множества знаний, мы милостиво вписали его в реестр и число наших подданных и верных дворян, и поставили его в состояние тех, к кому всегда благосклонно относимся» [5].

А существует ли связь между гениальностью и подагрой? Подагрическая стимуляция мозга — это один из тех механизмов, которые могут повышать его деятельность до уровня талантливости или гениальности. В 1927 г. Гевлок Эллис в своей почти 400-страничной книге указал на имеющуюся странную связь между выдающимися англичанами и частотой распространения у них заболевания суставов — подагрой [6]. Он же дал четкое определение особенностей гениев-подагриков, отмечая их исключительную целеустремленность, энергию, неисчерпаемое упорство и работоспособность, настойчивость, преодолевающую любые

препятствия. Причина этой связи долго оставалась совершенно неясной. Свою версию повышенной частоты подагриков среди гениев представил Е. Оруан только в 1955 г. [7]. Он показал, что мочевая кислота, повышенное содержание которой в организме вызывает подагру, структурно очень схожа с кофеином и теобромином — известными стимуляторами умственной активности. Все пациенты с диагнозом «подагра» имеют шанс стать в чем-то гениальными. Но беда в том, что при подагре происходит поражение суставов с выраженными болями и нарушением их функции, поражение почек и других органов. Среди гениальных или близких к гениальности людей больных подагрой 15—25 %, а среди гениев-титанов — их почти 50%! В группу подагрических гениев, как нам кажется, можно без преувеличения отнести и Ф. Скорину.

Аргумент второй

За два года (1517—1519) Скорина издал 23 иллюстрированные книги. В двух изданиях (Книга Иисуса Сирахова и Книга Царств) впервые в издательской практике Ф. Скорина поместил собственный портрет (рис. 1).



Рис. 1. Гравюра с автопортретом Ф. Скорины

Книга премудрости Иисуса, сына Сирахова, или Книга Иисуса Сирахова, — одна из книг Ветхого Завета. Поместив в Библии собственное изображение — первый в истории мирового искусства портрет книгоиздателя, — Ф. Скорина решился отступить от прежних канонов. Этот графический портрет стал ребусом, над которым многие скориноведы «ломают» свои умные головы до сих пор. Содержание единственного портрета Ф. Скорины пока еще исследовано недостаточно. Анализируя элементы портрета, попробуем и мы предложить некоторые штрихи к портрету знаменитого врача и ученого-энциклопедиста.

Сегодня известно много подробных описаний этой гравюры с портретом Ф. Скорины [1, 8, 9].

Вот как описывают гравюру специалисты. Ф. Скорина изображен в праздничном торжественном одеянии доктора медицины — докторской мантии и берете, полученных после успешной сдачи экзаменов в Падуанском университете. Многие предметы, представленные на гравюре, отражают широкие интересы и многостороннюю деятельность ученого в области медицины, биологии, астрономии, книгопечатания.

Ф. Скорина сидит за рабочим столом с гусиным пером в правой руке и делает записи в тетради. Справа от него на пюпитре стоит раскрытая книга, с которой он, возможно, делает перевод. Стол покрыт скатертью с орнаментом, близким к белорусскому. В центре скатерти герб Ф. Скорины: солнце выходит из-за Луны. Солнце у древних олицетворяло свет, тепло, жизнь; луна — ночь, тьму, мрак. Солнце выходит и побеждает, уничтожает тьму.

Среди представленных на портрете предметов много книг, что характеризует хозяина кабинета как высокообразованного и эрудированного человека. Владя несколькими европейскими языками, Ф. Скорина собирал, изучал и хранил книги многих авторов. В кабинете Ф. Скорины расставлены также песочные часы, зеркало-рефлектор, кувшин, плетеная сумка. Расположение предметов и вещей со всей полнотой отражает профессию и научные интересы автора портрета.

Несколько выдвинуты вперед и стоят на полу (а не на столе, как обычно) горящая свеча и круглое зеркало-рефлектор. Горящая свеча и зеркало — основные медицинские эмблемы

эпохи Средневековья. Выдвигая эти предметы на первый план, ученый стремился подчеркнуть свою приверженность врачебной профессии, принадлежность к ученому званию доктора медицины. Зеркало-рефлектор вблизи горячей свечи означало осторожность, осмотрительность, внимательность врача к больному. Горящая свеча — это огонь, свет, тепло, надежда (огонь считался всеисцеляющим средством народной медицины). Врачи считали, что наподобие свечи, они своей деятельностью освещают людям путь к здоровью и счастью.

Слева от ученого, вверху у окна находится армиллярная сфера наподобие глобуса. Это астрономический инструмент для расчетов положения небесных тел, неизменный атрибут в домах интеллектуалов и образованных аристократов XV—XVI вв., который был основным астрономическим прибором эпохи Возрождения. Скорина, как известно, увлекался и астрономией.

Сверху в центре на светлом прямоугольном шильдике кириллические цифровые знаки, обозначающие год издания — 1517. Шильдик темного цвета поместился в самом низу, в центре; на нем — подпись: «доктор Франциск Скорина», выписанная вязью согласными буквами кириллического алфавита. Лицо Ф. Скорины отражает доброжелательность и сосредоточенность, следы раздумий, чувство собственного достоинства. Портрет оригинальный и сугубо индивидуальный. На гравюре имеются и ряд других предметов быта и врачебной профессии, но это не является основной темой нашего повествования.

Подробно, до мелких деталей, описывая содержание гравюры, исследователи как-то не обращают внимания на положение ног Ф. Скорины. Почему его ноги расположены на каких-то подставках или скамеечках, а не опущены вниз на пол? Почему стопы не в обуви, а спрятаны или обернуты длинной докторской мантией, которая спадает до самых стоп?

Хорошо известно, что врач должен быть примером здоровья для своих больных, чтобы они ему могли доверять. Кто-то скажет: а зачем тогда Ф. Скорина в своем портрете на первый план выставляет свою болезнь, если она действительно у него была? Во-первых, это ноги, а куда их девать. В изображенной позе спрятать ноги Ф. Скорины невозможно. Ноги можно было опустить вниз, но Ф. Скорина этого не сделал.

Во-вторых, Ф. Скорина может быть свои ноги, в том числе и стопы прячет специально, прикрывая их длинной докторской мантией первопечатника. Ф. Скорина оставил открытым и хорошо просматриваемым лишь часть большого пальца на правой стопе, лежащей на скамеечке. Длинная докторская мантия свободно спадает на ногу, возможно прикрывая какие-то повязки на стопах. Что под мантией на ногах, мы не знаем и можем только фантазировать. Но часть большого пальца правой стопы осталась не закрытой ни мантией, ни повязкой, ни обувью.

На первом, частично открытом пальце правой стопы остановимся подробнее. Он выступает наружу, не прикрыт накидкой. Почему? Гравюра — это не фотография, когда какой-то объект или часть тела человека мгновенно фиксируется при фотосъемке, и изменить картинку уже невозможно. Только повторное фото. На гравюре же автор намеренно оставил первый палец частично открытым. Если там виднеется часть сандалии, как утверждают некоторые, то почему выступает только один палец. Зачем Ф. Скорина оставил этот палец открытым? Закрывать его не составляло никакого труда. Ведь стопа левой ноги накрыта полностью.

Давайте взглянем на этот момент с другой стороны. А может быть, и такое складывается впечатление, что Ф. Скорина сделал это намеренно, тем самым подчеркнув «важность» большого пальца стопы в данном портрете. Может быть, он специально дал возможность потомкам обратить внимание на этот момент и его всесторонне обсудить, чем сейчас занимаемся и мы. У пациентов с подагрой плюснефаланговый сустав первого пальца стопы — это излюбленное место дебюта болезни и наиболее яркое клиническое проявление подагры в виде приступа артрита.

Специалисты считают, что возможным «прототипом» скориновского портрета было изображение Соломона, помещенное на «Вечном календаре» (1488) (рис. 2). Этот календарь издавали в Венеции не один раз для определения подвижных дат Пасхи. Ф. Скорина мог иметь такой календарь.

Похожими у Соломона и на портрете Ф. Скорины являются стул с колоннами на подиуме, гирлянда, пюпитр, накрытый «скатертью», армиллярная сфера, песочные часы, книги, Солнце, Луна и во многом даже поза героя. Правда,

ноги у Соломона опущены вниз, не как на портрете Ф. Скорины.

Вспомним еще одну подобную гравюру для оценки положения ног изображаемого на портрете. Эта гравюра расположена самим Ф. Скориной в «Малой подорожной книжке» (Вильнюс, 1522) (рис. 3). Скопировал он ее у Хартмана



Рис. 2. Соломон, «Вечный календарь», 1488



Рис. 3. Гравюра из «Малой подорожной книжки» Ф. Скорины, 1522

Шеделя, немецкого ученого-гуманиста, доктора, историка и хрониста из «Нюрнбергской хроники» (Нюрнберг, 1493). Хотя знаменитый портрет Ф. Скорины появился на 5 лет раньше «Малой подорожной книжки», но можно утверждать, что Скорина видел гравюру Х. Шеделя и раньше, так как произведение немецкого историка появилось еще в 1493 г.

На гравюре какой-то святой, сидящий в кресле, похожем на стулья у Соломона и Ф. Скорины, ноги опустил вниз и стопы у него открыты. На портрете самого Ф. Скорины ноги не внизу, а выдвинуты вперед и полностью закрыты. Почему только для своих ног Скорина не последовал за известными ему «прототипами»?

Некоторые утверждают, что писцы в те времена, как и Ф. Скорина, обычно использовали специальные подставки для ног. И это правда. В интернете можно просмотреть десятки разных картинок писцов, которые сидят за пультами или столами и что-то пишут в книги или документы. У большинства из них правая нога, реже обе ноги стоят на специальных подставках. Подставки эти высотой не более 10 см. Ноги у писцов всегда опущены вниз, и обычно просматривается обувь на ногах. Ф. Скорина, несомненно, знал о таких подставках, но для себя выбрал другую модель, отличающуюся и по высоте, и по форме. Он и здесь оригинален. Почему?

Давайте пока на время оставим Ф. Скорину и его подставки для ног и перенесемся от времени Ф. Скорины на два столетия вперед. Именно в этот период, в XVII—XVIII вв., в Англии началась настоящая эпидемия подагры. Болезнь из редкой превратилась в достаточно частую. На это были свои причины. В этот период росло благосостояние общества. Британская империя позволяла торговцам все больше богатеть и доставлять новые деликатесы аристократам. Алкоголь, сахар и мясо становились постоянными блюдами на столе. Значительно увеличилось потребление португальского портвейна по сравнению с французским вином. Пошлины на портвейн были почти в 7 раз ниже, чем на вино из Франции. А портвейн в XVIII в. содержал в себе много свинца, этот напиток хранился в свинцовых бочках. Сви-

нец, как известно, накапливаясь в организме и поражая почки, блокирует выделение мочевой кислоты. Потребление сахара также увеличилось более чем на 400 %. Все это и способствовало значительному росту подагры [10]. От подагры страдало много известных творческих людей.

Давайте посмотрим на несколько картин художников того времени, которые нередко писали пациентов с подагрой. Вот картина (рис. 4, цв. вклейка) Дж. Гилрея «Пунш лечит подагру, колики и туберкулез» (1799). Ноги подагрика находятся не на полу, а на специальных подставках, похожих на скорининские.

Картина В. Дж. Мотара «Мужчины и муха» (1796) — и снова нога подагрика лежит на специальной подставке (рис. 5, цв. вклейка).

На картине XVII в. Ф. Франкена Второго «Смерть и торговец» (1620) нога торговца, страдающего подагрой, также расположена на специальной подставке (рис. 6, цв. вклейка).

Наконец, картина У. Снейда (1809—1888) «Подагра» — и снова нога больного находится на специальной подставке (рис. 7).

Использование пациентами с подагрой специальных подставок или табуретов придавало возвышенное положение ногам, тем самым уменьшая венозный приток крови к пораженным конечностям, что сопровождалось снижением интенсивности болевого синдрома, уменьшением чувства распирания суставов. Если пофантазировать дальше, возможно, гениальность Ф. Скорины и его врачебная подготовка позволили впервые в XVI в. именно ему



Рис. 7. У. Сней. «Подагра»

сконструировать такую подставку. В дальнейшем в XVII—XVIII вв. подобное стали производить и другим подагрякам в разных странах Европы. Ведь с подобной целью некоторые использовали и другие конструкции подставок для ног, что хорошо видно на картине художника Джи Ханта «Изысканный вкус с расширенным пониманием» (1827) (рис. 8, цв. вклейка).

Но вариант подставки для ног, изображенный на гравюре Ф. Скорины, был у подагряков самым популярным. Именно этот вариант чаще всего изображен на картинах художников с персонажами, страдающими подагрой.

Для сравнения поместим на одном рисунке подставку Ф. Скорины с гравюры (слева) и подставку для ног подагряка на одном из вариантов картины Дж. Гилрея «Пунш лечит подагру, колики и туберкулез» (справа) (рис. 9, цв. вклейка).

Подставки очень похожи, не правда ли? И на всех представленных картинах и десятках других нога (или ноги) подагряков обмотана тканью, как и на гравюре Ф. Скорины.

О возрасте и дате рождения Ф. Скорины. Принятая до последнего времени дата рождения Ф. Скорины «около 1490 г.» довольно условна. Хотя она и вошла в энциклопедии, справочники и учебники, однако многие исследователи придерживаются другого мнения. На самом деле, если признать, что Ф. Скорина родился в 1490 г., то в 1517 г., когда был создан его знаменитый портрет, ему, выходит, исполнилось 27 лет. Однако, имея немалый врачебный опыт, мы осмеливаемся утверждать, что на портрете он выглядит старше. Правда, можем допустить и такое, что в те далекие годы продолжительность жизни человека была намного более короткой, и тридцатилетний мужчина выглядел обычно заметно старше сегодняшних тридцатилетних.

Очевидно, правы те, кто считает, что Ф. Скорина родился раньше указанного года. Среди них А. Ясинский, В. Пичета, Н. Щекотихин, Е. Немировский, А. Мальдис, В. Шматов. Интересную версию, кстати, предложил Николай Щекотихин, увидев в издательской марке Скорины («солнце и луна») знак того, что он родился в день солнечного затмения, которое произошло 6 марта 1486 г.

Если брать за основу возраст Скорины на портрете — 27 лет (при рождении в 1490 г.), то действительно маловероятно, что в таком

возрасте он уже болел подагрой. Если же придерживаться мнения, что Ф. Скорина родился все же в 1486 г., то в 1517 г. ему исполнился 31 год. В таком возрасте у генетически предрасположенных людей, особенно на фоне употребления чешского пива (кто устоит от этого, живя в Праге!), подагра могла быть в расцвете. Однако в таком случае выходит, что в 1504 г. он поступил в Краковский университет не в возрасте «школяра», а в возрасте 18 лет. Сегодняшним первокурсникам в университетах как раз по 18—19 лет. В актовой записи Падуанского университета 1512 г. (то есть на 8 лет позже!) он назван молодым человеком, что вполне реально. На наш взгляд, следует все же констатировать, что дата рождения нашего первого доктора медицины до настоящего времени остается не выясненной.

Про «муху» на гравюре Ф. Скорины. Известны два варианта портрета Ф. Скорины в Библии. Первый — это вариант с мухой в Книге Иисуса Сирахова (издана в 1517 г.). И второй, уже без мухи, в Книге Царств (издана в 1518 г.).

До сих пор среди скориноведов идет дискуссия по поводу этого насекомого: на изображении муха или все же пчела? Ф. Скорина поместил ее на достаточно почетное место — внизу гравюры на свободном пространстве. Если это муха, то не удивительно, ведь в XV—XVI вв. помещать муху на портретах было особенно модно. Хотя, может, и не на таком «почетном» месте, как это сделал Ф. Скорина.

Большинство специалистов все же придерживаются иного мнения: на гравюре изображена пчела. Медоносная пчела всегда символизировала у людей особое трудолюбие, способность производить ценные продукты. Мед считался пищей богов, богатырей, королей, символом бесстрашия и блаженства, молодости и долголетия. Пчела изображена рядом со свечой, олицетворяющей врачебную деятельность.

Лично нам ближе вторая версия, что на гравюре Ф. Скорины изображена не муха, а пчела. Ф. Скорина был известным доктором медицины. Метод апитерапии применялся с лекарственными целями с древних времен. Апитерапия — использование пчел и продуктов пчеловодства — является отраслью альтернативной медицины. Она широко распространена в мире с давних времен. Об апитерапии было известно в Древнем Китае и Египте. Этот метод лечения описывали Гиппократ и Гален,

лекарственные свойства продуктов пчеловодства отмечались в Библии и Коране [11].

Гиппократ был первым, кто систематизировал информацию о заболеваниях суставов и доказал эффективность их лечения ужалинием пчелами. Ужаливание проводят в непосредственной близости к больному суставу, вокруг которого высаживают пчел. Если правдива наша гипотеза о наличии подагры у Франциска Скорины, то он бесспорно использовал метод ужаливания пчелами для лечения своих больных суставов. Возможно, поэтому с уважением относился к пчелам, изобразив одну из них на собственном портрете.

Аргумент третий, дополнительный

С 1535 г. по документам Ф. Скорина был в Праге и до 1539 г. работал садоводом (или, говоря современным языком, ландшафтным дизайнером) у короля Фердинанда I Габсбурга. Для занятия этой должности Ф. Скорина мог иметь преимущество перед конкурентами, поскольку был доктором и хорошо разбирался в растениях. Тогдашние врачи были и хорошими ботаниками, знали лекарственные свойства растений и растительной пищи. В Праге он основал один из первых в Европе ботанический сад [5]. Может возникнуть вопрос: что за необычное превращение врача и издателя в садовника? Возможно, именно болезнь Скорины не позволяла ему дальше работать с прежней интенсивностью. Может быть поэтому он и выбрал более спокойную, размеренную жизнь, работу на свежем воздухе. Но это все равно было престижно, ведь он работал у короля!

Открытым остается вопрос, почему Ф. Скорина работал там только до 1539 г., хотя после этого прожил еще 12 лет. Может, король был недоволен его работой и уволил с должности? Нет, Фердинандом был дан приказ немедленно с садовником Франциском рассчитаться и больше его не задерживать. А спустя тринадцать лет, в 1552 г., вскоре после смерти Ф. Скорины, тот самый король о садовнике не забыл и выдал привилею сыну покойного Симеону Русу на отыскание имущества его отца и владение ею. В той привилее было написано, что «доктор Франциск Рус Скорин из Полоцка, садовник наш, являясь иностранцем в этом королевстве чешском, ушел из этого мира и оставил после себя сына, Симеона Руса, а также некоторое имущество, документы, долги и прочее, ему должное» [5].

Где Ф. Скорина жил между 1539 и 1551 гг. и чем занимался — неизвестно. По косвенным сведениям, умер Ф. Скорина в конце 1551 г. или в начале 1552 г. на земле своей молодости и славы — в Чехии. Возможно он ушел с поста садовника именно по болезни. Ведь подагра, если она была, — прогрессирующее заболевание, и лечить ее в те времена было нечем. Могли возникнуть осложнения болезни с поражением, к примеру, почек и развитием почечной недостаточности. Хотя это просто наши философствования и рассуждения, однако все могло быть именно так. То есть последние 12 лет жизни Ф. Скорина мог быть, по современным понятиям, обычным «пенсионером», страдающим от хронической подагры, сидел дома, отойдя от активной деятельности.

Его сын Симеон, который также работал садовником, но не в Праге, а у панов из Индржихува Градца, через 33 года после смерти отца был отправлен на лечение: «...Старый садовник Рус из Полоцка Шимон Роусак (Рус, Роусак), которого из-за его недомогания послал мужчина барин в 1584 лечиться в Добра Вода возле Каплицы, дав ему 1 копну и 30 грошей» [5]. Возможно, Симеон унаследовал от отца ту самую болезнь, если ему потребовалось лечение водами.

Таким образом, приведенные нами три аргумента, дополняющие друг друга, могут свидетельствовать в пользу того, что Ф. Скорина вполне мог страдать подагрой. С медицинской точки зрения это вполне вероятно и возможно, но хотелось бы иметь хоть какие-то документальные подтверждения этому предположению. Ф. Скорина и сегодня остается вечно не разгаданным, вечно интересным. Полагаем, что наши соображения, изложенные в статье, представляют некий новый взгляд на жизнь и деятельность белорусского гения. Каждый может для себя открывать Ф. Скорину по-новому и по-своему. Нам были бы интересны комментарии к данной статье специалистов-скориноведов, историков, музейных работников, медиков и др. Если наши догадки верны, то среди группы гениев-подагриков в одном ряду должно стоять и имя Ф. Скорины.

Выражаем искреннюю благодарность Дмитрию Санько, известному белорусскому филологу, языковеду и историку, который поддержал идею данной публикации и настойчиво торопил нас с подготовкой статьи, пока мысли относительно болезни Скорины медленно «созревали».

Контактная информация:

Сорока Николай Федорович — д. м. н., профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. +375 29 369-33-93.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов С. И. Портрет доктора медицины Франциска Скорины. УДК 614.23:92 СКОРИНА. Режим доступа: <https://lmed.in/info/zdravoohranenie/portret-doktora-mediciny-franciska-skoriny.html>.
2. Жлутка А. Невядомыя старонкі біяграфіі Францыска Скарыны. Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. гуманітарных навук. 2017; 3: 40—50.
3. Кодер Д. Мой Франциск Скорина. Минск; 2000. 72 с.
4. Lucka E. Stufen der Genialitat. Berlin. 1917; 2: 192.
5. Францыск Скарына ў дакументах і сведчаннях. Нац. акад. навук Беларусі, Ін-т гісторыі; уклад. А. А. Жлутка, А. Б. Доўнар, П. С. Котаў. Мінск: Бел. навука; 2020.
6. Ellis H. A study of British genius. L. Constable, 1927.
7. Orowan E. The origin of man. Nature. 1955;175: 683—4.
8. Шматов В. Ф. Гравюрный портрет Ф. Скорины. Францыск Скарына і яго час. Минск: Бел. Сов. Энциклопедия; 1988: 309—10.
9. Шматов В. Ф. Художественные особенности гравюр Ф. Скорины. Франциск Скорина — белорусский гуманист, просветитель, первопечатник. Минск: Выш. шк.; 1989: 167—82.
10. <https://travelask.ru/blog/posts/22357-pochemu-v-britanii-18-veka-sluchilas-epidemiya-podagry>.
11. Wehbe R., Frangieh J., Rima M. et al. Bee Venom: Overview of Main Compounds and Bioactivities for

Therapeutic Interests. Molecules. 2019; 24(16): 2997. doi: 10.3390/molecules24162997.

REFERENCES

1. Belov S. I. Portrait of the Doctor of Medicine Francis Skaryna. UDC 614.23:92 SKORINA. Rezhim dostupa: <https://lmed.in/info/zdravoohranenie/portret-doktora-mediciny-franciska-skoriny.html> [(in Russian)]
2. Zhlutka A. Unknown pages of the biography of Francis Skaryna. Vesci Nacyjanal'naj akadzemii navuk Belarusi. Ser. gumanitarnyh navuk. 2017; 3: 40—50. [(in Belarussian)]
3. Koder D. My Francis Skorina. Minsk; 2000. 72 s. [(in Russian)]
4. Lucka E. Stufen der Genialitat. Berlin. 1917; 2: 192.
5. Francis Skaryna in documents and certificates. Nac. akad. navuk Belarusi, In-t gistoryi; uklad. A. A. Zhlutka, A. B. Doŭnar, P. S. Kotaŭ. Minsk: Bel. navuka4 2020. [(in Belarussian)]
6. Ellis H. A study of British genius. L. Constable; 1927.
7. Orowan E. The origin of man. Nature. 1955; 175: 683—4.
8. Shmatov V. F. Etched portrait of F. Skoriny. Francisk Skorina i jago chas. Minsk: Bel. Sov. Jenciklopedija. 1988: 309—10. [(in Russian)]
9. Shmatov V. F. Artistic features of engravings by F. Skoriny. Francysk Skaryna — Belarussian humanist, educator, first printer. Minsk: Vysh. Shk.; 1989:167—82. [(in Russian)]
10. <https://travelask.ru/blog/posts/22357-pochemu-v-britanii-18-veka-sluchilas-epidemiya-podagry>.
11. Wehbe R., Frangieh J., Rima M. et al. Bee Venom: Overview of Main Compounds and Bioactivities for Therapeutic Interests. Molecules. 2019; 24(16): 2997. doi: 10.3390/molecules24162997.

Поступила 23.01.2023.

Принята к печати 24.02.2023.

**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
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 02.05.2023. Тираж 896 экз. Заказ
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.